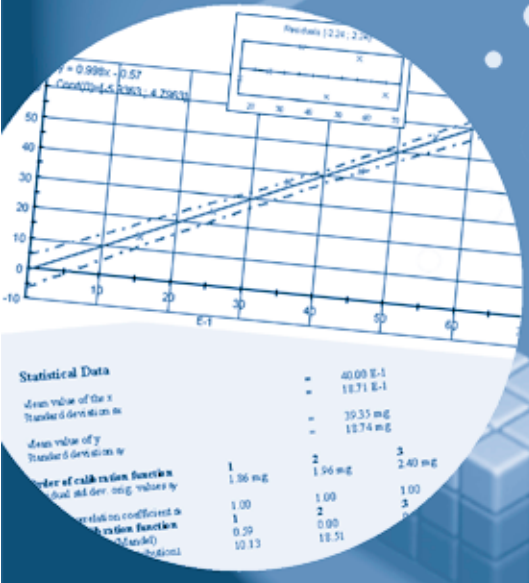
Agilent ChemStation Plus Method Validation Pack



Benutzerhandbuch

Agilent Technologies

Hinweise

© Agilent Technologies, Inc. 2002

und

© headwork-consulting GmbH 2002

Die Vervielfältigung, elektronische Speicherung, Anpassung oder Übersetzung dieses Handbuchs ist gemäß den Bestimmungen des Urheberrechtsgesetzes ohne vorherige schriftliche Genehmigung durch Agilent Technologies verboten.

Handbuch-Teilenummer

G2184-92000

Ausgabe

11/01

Gedruckt in Deutschland

Agilent Technologies, Deutschland
Hewlett-Packard-Strasse 8
76337 Waldbronn

headwork-consulting GmbH
Bonner Talweg 55
53113 Bonn
Germany

Gewährleistung

Agilent Technologies behält sich vor, die in diesem Handbuch enthaltenen Informationen jederzeit ohne Vorankündigung zu ändern. Agilent Technologies übernimmt keine Haftung für Schäden oder Folgeschäden, die auf Grund der Nichtbeachtung der in diesem Handbuch enthaltenen Informationen und Hinweisen entstanden sind. Falls zwischen Agilent Technologies und dem Benutzer eine schriftliche Vereinbarung mit abweichenden Gewährleistungsbedingungen hinsichtlich der in diesem Dokument enthaltenen Informationen existiert, so gelten diese schriftlich vereinbarten Bedingungen.

Technologielizenzen

Die in diesem Dokument beschriebene Hardware und/oder Software wird/werden unter einer Lizenz geliefert und dürfen nur entsprechend den Lizenzbedingungen genutzt oder kopiert werden.

Nutzungsbeschränkungen

Wenn Software für den Gebrauch durch die US-Regierung bestimmt ist, wird sie als "kommerzielle Computer-Software" gemäß der Definition in DFAR 252.227-7014 (Juni 1955), als "kommerzielle Komponente" gemäß der Definition in FAR 2.101(a), als "nutzungsbeschränkte Computer-Software" gemäß der Definition in FAR 52.227-19 (Juni 1987) (oder einer vergleichbaren Agentur- oder Vertragsregelung) ausgeliefert und lizensiert. Nutzung, Vervielfältigung oder Weitergabe von Software unterliegt den standardmäßigen Bestimmungen für kommerzielle Lizenzen von Agilent Technologies. US-Regierung und -Behörden (außer Verteidigungsministerium) erhalten keine Rechte, die über die Rechte an "nutzungsbeschränkter Computer-Software" gemäß FAR 52.227-19(c)(1-2) (Juni 1987) hinausgehen. Zur US-Regierung zählende Benutzer erhalten keine Rechte, die über die Rechte an "nutzungsbeschränkter Computer-Software" gemäß FAR 52.227-14 (Juni 1987) oder DFAR 252.227-7015 (b)(2) (November 1995) hinausgehen, soweit in irgendwelchen technischen Daten anwendbar.

Sicherheitshinweise

VORSICHT

Ein **VORSICHT**-Hinweis macht auf Arbeitsweisen, Anwendungen o. ä. aufmerksam, die bei falscher Ausführung zur Beschädigung des Produkts oder zum Verlust wichtiger Daten führen können. Wenn eine Prozedur mit dem Hinweis **VORSICHT** gekennzeichnet ist, dürfen Sie erst fortfahren, wenn Sie alle angeführten Bedingungen verstanden haben und diese erfüllt sind.

WARNUNG

Ein WARNUNG-Hinweis macht auf Arbeitsweisen, Anwendungen o. ä. aufmerksam, die bei falscher Ausführung zu Personenschäden, u. U. mit Todesfolge, führen können. Wenn eine Prozedur mit dem Hinweis WARNUNG gekennzeichnet ist, dürfen Sie erst fortfahren, wenn Sie alle angeführten Bedingungen verstanden haben und diese erfüllt sind.

In diesem Handbuch...

Dieses Bedienerhandbuch enthält Informationen über die Arbeit mit dem METHOD VALIDATION PACK Version A.01.01.

Das Kapitel “Installation” beschreibt die Installation des METHOD VALIDATION PACK.

Das Kapitel “Bedienung” gibt einen Überblick über das Programm einschließlich einer kurzen Beschreibung der Menüelemente.

Die Kapitel “Planung” und “Ausführung” beschreiben die Standardschritte einer Validierung. Dies beinhaltet die Eingabe der wichtigsten Parameter einer Validierung (Planung) und für die Berechnung der Statistik notwendigen Eingabe der Daten (Ausführung).

Zusätzliche Optionen von METHOD VALIDATION PACK werden im Kapitel “Utilities” beschrieben.

Inhalt

1 Übersicht

Vorwort zur Version A.01.01 3

Validierung 4

Definition des Begriffs Validierung 6

Validierung und QM-Forderungen 7

2 Installation

Vor der Installation 16

Start der Installation 18

Installation von zusätzlichen Komponenten 18

Requalifizierung 21

Netzwerk 21

Lizenzen 22

Unterstützung von SQL-Servern 23

Client/Server 23

DMS (Dokumentenmanagementsystem) 23

Anzeige des Programmlogfiles 28

Anzeige des Datenbanklogfiles 29

Konfiguration der VALIDAT.CFG 30

Datenbankgrößen 34

Start des Programm 37

3 Bedienung

Sicherheitskonzept 40

Benutzerebenen 40

Auditing 41

Sperren einer Validierung 41

Bedienung 42

Willkommens-Assistent 43
Der Validierungsassistent 43
Hauptfenster 45
About... 52

DMS (Dokumentenmanagementsystem) 53

DMS-Historie 57

4 Planung

Prüfpunkte und Validierungsumfang 60

Planung einer Validierung 63
Prüfpunkte 67
Konfigurationswerte 69
Externe Dokumente 70
Speichern der Methode 70
Validierungstyp 71

Prüfpunkte 72
Präzision 72
Robustheit 74
Methodenfähigkeit 76
Linearität 79
Kalibrierfunktion 80
Richtigkeit 84
Selektivität / Spezifizität 88
Ringversuch 89

Ausgabeeinstellungen 90

5 Ausführung

Eingabe 101

Dateneingabefenster 102
Präzision 105
Robustheit 106
Methodenfähigkeit 106
Kalibrierfunktion/Linearität 106
Nachweis- und Bestimmungsgrenze 106
Richtigkeit 107
Selektivität/Spezifität 108
Ringversuch 108

Report 109
Zusätzliche Reportoptionen 114
Grafiken 115

6 Utilities

Konfiguration 118
Signifikanzlevel 118
Andere variable Größen 120

Archive 122

Anhänge

A Formeln

Präzision 124
Relative StandardabweichungCV 124
Dixon-Test auf Ausreißer 124
Grubbs-Test auf Ausreißer 124
Trendtest nach Neumann 125
Wiederholgrenze r 125
Ergebnisunsicherheit u 125
Vertrauensbereich 125

Robustheit 126
- Dixon 126
- Grubbs 126
- Neumann Trendtest 127
- Bartlett-Test auf Varianzhomogenität 128
- F-Test auf Varianzhomogenität 129
- Wiederholstandardabweichung 129
- Standardabweichung des Mittelwerts 129
- Vergleichsstandardabweichung 129
- F-Test auf Varianzhomogenität 130
- t-Test auf Robustheit 130
- Horwitz-Test 130

Linearität 132
- Skalierungsfaktor C 132
- Urteil des F-Tests 134

Methodenfähigkeit 135
- Kurzzeitstreuung s_{st} und Langzeitstreuung s_{lt} 135
- Methodenfähigkeitsindex 136
- Methodeneffektivitätsindex 136

Nachweis- und Bestimmungsgrenze 137
- Nachweisgrenze / Leerwertverfahren 137
- Nachweisgrenze / Kalibrierkurverfahren 137

Accuracy 139
- Sollwertvergleich 139
- Wilcoxon-Test (Vorzeichenrangtest) 139
- Vergleich zweier unabhändiger Stichproben 140

Recovery 141

Selektivität 142
- Standardadditionsverfahren 142
- Erweitertes Aufstockverfahren 143

Chromatographie 144

Ring Experiment 144

B Qualifizierungstests

File Verification/Installation Qualification (IQ) 146

Performance Qualification (OQ/PV) - Support Services 147

C Fehler Meldungen

D Bekannte Probleme

E Glossar

F Zusammenarbeit von ChemStation Plus und Method Validation Pack

Validierung, Komponenten and Prüfpunkte 158

Schritt 1: Prüfpunktauswahl 162

Schritt 2: Dateneingabe oder Import 165

ChemStation Plus Module und ihre Funktionen im Methodenvalidierungsprozeß 166

Allgemeine Konfiguration 167

Erweiterte Planung 169

Study-Erzeugung und Erzeugung des Methodenvalidierungssequenztemplates 171

Minimierung der Probenzahl durch die Nutzung eines Laufes für mehrere Prüfpunkte 171

Die Verwaltung von MVP Daten als ChemStation Plus Custom Fields 176

Datenvervollständigungsassistent 177

Benutzerverwaltung 179

ChemStation 180

G Literatur

1 Übersicht

Vorwort zur Version A.01.01 3
Validierung 4
Definition des Begriffs Validierung 6

Das Programm METHOD VALIDATION PACK unterstützt die Methodenvalidierung gemäß der DIN- und ICH-Richtlinien. Es läuft unter Microsoft Windows NT 4.0 und Windows 2000.

ChemStation Plus METHOD VALIDATION PACK (“MVP”) ist eine komponentenspezifische Software zur Validierung von Methoden mit verschiedenen Typen von Komponenten wie Hauptkomponenten, Nebenkomponenten und Spurenkomponenten. MVP bietet eine Liste von Tests (“Prüfpunkten”) zur Ergebnisberechnung und -bewertung basierend auf statistischen Verfahren. Ergebnisse, Statistik und zusätzliche Informationen werden in einem finalen Validierungsreport zusammengefaßt.

MVP bietet vordefinierte Templates von Prüfpunktenzusammenstellungen an, die alle wesentlichen Methodenvalidierungsrichtlinien abdecken. Die Anforderungen des 21 CFR part 11 für elektronische Aufzeichnungen und elektronische Unterschriften sind erfüllt und erlaubt somit den Einsatz in regulierten Umgebungen.

Die folgenden für eine Validierung notwendigen Prüfpunkte können geplant und durchgeführt werden:

- Präzision (Precision)
- Robustheit (Ruggedness/Robustness)
- Methodenfähigkeit (Lab capability)
- Linearität (Linearity)
- Kalibrierfunktion (Calibration function)

- Nachweis- und Bestimmungsgrenze (Detection and Determination Limit)
- Richtigkeit (Accuracy)
- Selektivität (Selectivity/Specificity)
- Ringversuch (Ring Experiment)

METHOD VALIDATION PACK wertet die eingegebenen Daten statistisch aus und liefert als Ergebnis die zum jeweiligen Prüfpunkt gehörigen Kenndaten wie Standardabweichung, Vertrauensintervall, Aussagen zur Linearität, Homogenität, systematischen und/oder proportionalen Fehlern usw.

Dabei werden ausgehend von der hierarchischen Planung der Validierung alle Schritte bis zum fertigen Report unterstützt. Der Report kann einschließlich Grafiken und Inhaltsverzeichnis in eine externe Textverarbeitung exportiert und dort nachbearbeitet werden.

Vorwort zur Version A.01.01

Version A.01.01 des METHOD VALIDATION PACKs enthält viele neue oder erweiterte Funktionen:

- IQ - Erweiterte Installation Qualification
- OQ/PV - Erweiterte Operation Qualification/Performance Verification (Support Services)
- ORACLE SQL Database 8.1.7
- Dokumentenmanagementsystem zur Speicherung aller wichtigen Teile einer Validierung zur Nachverfolgung der vollen Historie
- Neue Navigationsleiste für schnelleren Funktionszugriff
- Elektronische Signatur nach 21 CFR part 11

Validierung

Validierung ist der formale und systematische Nachweis, daß eine Analysenmethode mit genügender und definierter Zuverlässigkeit die beabsichtigte Bewertung von Qualitätsmerkmalen des geprüften Produktes ermöglicht.

Dies wird in verschiedenen Richtlinien definiert (ICH, DIN, ISO). Validierte Methoden sind eine notwendige Voraussetzung für erfolgreiche Audits in regulierten Umgebungen (z.B. FDA).

Validierung

Analysenmethoden legen die Details der Durchführung, die auch Einfluß auf die Streuung der Prüfergebnisse haben, normalerweise nicht vollständig fest. Die zufälligen Fehler des verwendeten Prüfmittels können die Streuung der Ermittlungsergebnisse deutlich beeinflussen.

Methodenfähigkeit

Zur Ermittlung der Methodenfähigkeit wird auf die routinemäßige Anwendung der Prüfmethode in einem Labor bezogen. Darunter wird die Handhabung einer Analysenmethode verstanden, die sich durch häufige (routinemäßige) Anwendung bei Qualitätsprüfungen über längere Zeit herausbildet.

Für Details, siehe “Prüfpunkte" auf Seite 72

Dokumentation

Die Ergebnisse und sämtliche Rohdaten (z. B. Druckerstreifen, Spektren, Chromatogramme) der zur Methodenvalidierung durchgeführten Versuche sind entsprechend den Dokumentationsrichtlinien aufzubewahren.

Eine analytische Methode wird gültig durch die Unterschrift des Laborleiters oder eines Stellvertreters.

Validierung einer analytischen Methode

Die Validierung gilt für eine genehmigte Analysenmethode, ein definiertes Produkt und für das analytische Laboratorium, in dem die Methode angewendet wird. Eine zusätzliche Validierung ist erforderlich bei

- wesentlichen Änderungen der Qualität des Produktes
- Änderungen der Analysenmethode, die das Ergebnis beeinflussen
- veränderten Anforderungen des Auftraggebers (z. B. aufgrund von Vorgaben einer Behörde)
- Der Umfang der zusätzlichen Validierung reicht von einer Valdierungsmodifikation, z.B. eines neuen oder geänderten Prüfpunkt für eine oder mehrere Komponenten bis hin zu einer vollen Revalidierung.

Umfang einer Validierung

Der Umfang der Validierung ist auf den Anwendungsbereich und die Art der Analysenmethode abzustimmen und vom Leiter der Prüfeinrichtung oder seinem Stellvertreter, bei größeren Laboratorien vom zuständigen Abteilungsleiter zu genehmigen.

Definition des Begriffs Validierung

Laut geltender internationaler Qualitätsnormen bedeutet **Validierung**:

Bestätigen aufgrund einer Untersuchung und durch Bereitstellung eines Nachweises, dass die besonderen Forderungen für einen speziellen, beabsichtigten Gebrauch erfüllt worden sind.

Eine Validierung ist also nur möglich, wenn der "spezielle, beabsichtigte Gebrauch" feststeht. Für ein Analysenverfahren bedeutet dies beispielsweise, dass der Anwendungsbereich einschließlich Arbeitsbereich und Matrixangaben festgelegt sein muss. Dass ein Analysenverfahren vollständig schriftlich niedergeschrieben sein muss, versteht sich von selbst. Es ergibt sich daraus auch, dass eine Validierung nur mit ausreichender Fachkompetenz möglich ist, da nur so der "spezielle, beabsichtigte Gebrauch" beurteilt und geeignete Maßnahmen zur Validierung festgelegt werden können.

Die obige allgemeine Definition lässt sich auf die Validierung von Mess- und Analysenverfahren etwa folgendermaßen übertragen:

Validierung ist der formale und systematische Nachweis, dass ein Mess- oder Analysenverfahren Ergebnisse mit einer für den definierten Einsatzbereich geeigneten Zuverlässigkeit und Genauigkeit liefert.

Für die Validierung müssen statistische Kenngrößen ermittelt werden, die sowohl eine Beurteilung der Eignung des Verfahrens als auch eine Beurteilung von Ergebnissen, die unter Routinebedingungen mit dem Verfahren ermittelt werden, erlauben. Siehe Anhang A für Details.

Von einer **Verifizierung** spricht man, wenn im Unterschied zu den „*besonderen Forderungen für einen speziellen, beabsichtigten Gebrauch*“ (siehe Definition der Validierung) „*festgelegte Forderungen*“ erfüllt werden müssen. Wenn also beispielsweise bestimmte Kenndaten in einer Norm oder einer Spezifikation vorgegeben sind und die Einhaltung dieser Kenndaten zu überprüfen ist, so nennt man dies eine Verifizierung. Wenn dagegen der Analytiker für seinen individuellen und sehr speziellen Anwendungsfall einen Eignungsnachweis erbringt, so spricht man von Validierung.

Von großer Bedeutung in der Pharma- und Life-Science Industrie ist die Definition der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA):

Establishing documented evidence which provides a high degree of assurance that a specific process will consistently produce a product meeting its predetermined specifications

Die FDA-Forderungen beziehen sich also ganz konkret auf zu validierende Prozesse bei der Herstellung von Produkten in einer spezifizierten und gleichbleibenden Qualität. Dieses Verständnis der Validierung ist auch auf die Produktionsanalytik und Qualitätskontrolle in anderen Branchen übertragbar.

Validierung und QM-Forderungen

Je nach QM-System werden durchaus unterschiedliche Validierungsforderungen gestellt. Beispielhaft sind hier die Validierungsforderungen der ISO 17025 sowie die GLP (Gute Laborpraxis) zusammengefasst:

ISO 17025

Hier steht die Zuverlässigkeit und Vergleichbarkeit von Mess- und Analysenergebnissen im Vordergrund. Eine besondere Bedeutung unter den Prüfpunkten hat bei der Akkreditierung nach ISO 17025 die Mess- bzw. Ergebnisunsicherheit. Sie fasst alle im Rahmen der Validierung ermittelten Daten in einer summarischen Unsicherheitsgröße zusammen, die das jeweilige Prüfverfahren charakterisiert und dem Auftraggeber auf Anfrage mitzuteilen ist.

Validierung von Verfahren

Die Validierung ist die Bestätigung durch Untersuchung und Bereitstellung eines Nachweises, dass die besonderen Anforderungen für einen speziellen beabsichtigten Gebrauch erfüllt werden.

Wann müssen Anwender Ihre Methoden validieren?

Sie müssen all jene Methoden validieren, die nich in einer Richtlinie beschrieben sind, z.B. in einem Richtliniendokument oder einer Pharmakopöe:

- nicht in normativen Dokumenten festgelegte Verfahren,
- selbstentwickelte Verfahren,
- Verfahren nach normativen Dokumenten, die außerhalb ihres vorgesehenen Anwendungsbereichs angewendet werden und

- Erweiterungen von Verfahren nach normativen Dokumenten

Solche Methoden müssen validiert werden, um zu bestätigen, dass die Verfahren für den beabsichtigten Gebrauch geeignet sind. Die Validierung muss in dem Umfang durchgeführt werden, der zur Erfüllung der Erfordernisse der beabsichtigten Anwendung oder des betreffenden Anwendungsgebiets notwendig ist. Das Laboratorium muss die erhaltenen Ergebnisse und das für die Validierung verwendete Verfahren aufzeichnen und festlegen, ob das Verfahren für den beabsichtigten Gebrauch geeignet ist.

Hinweis Validierung kann Verfahren für Probenahme, Handhabung und Transport umfassen.

Hinweis Zur Bestimmung der Verfahrensmerkmale sollte eine der folgenden Methoden oder eine Kombination davon verwendet werden:

Kalibrierung mit Bezugsnormalen oder Referenzmaterialien;

Vergleich mit Ergebnissen, die mit anderen Verfahren erzielt wurden;

Vergleiche zwischen Laboratorien;

Systematische Beurteilung der Faktoren, die das Ergebnis beeinflussen;

Beurteilung der Ergebnisunsicherheit auf der Grundlage wissenschaftlichen Verstehens der theoretischen Grundlagen des Verfahrens und praktischer Erfahrung.

Hinweis Wenn einige Änderungen in den validierten nicht genormten Verfahren vorgenommen werden, sollte der Einfluss solcher Änderungen dokumentiert werden, und, sofern angemessen, sollte eine neue Validierung vorgenommen werden.

Der Bereich und die Genauigkeit der mit validierten Verfahren erreichbaren Werte (z. B. Ergebnisunsicherheit, Nachweisgrenze, Selektivität des Verfahrens, Linearität, Wiederholgrenze und/oder Vergleichsgrenze, Robustheit gegen äußere Einflüsse und/oder Querempfindlichkeit gegenüber Beeinflussungen durch die von der Matrix der Probe/des Prüfgegenstandes), wie sie für die beabsichtigte Anwendung beurteilt werden, müssen den Erfordernissen des Kunden entsprechen.

Hinweis Validierung schließt Beschreibung der Anforderungen, Bestimmung der Verfahrensmerkmale, eine Prüfung, dass die Anforderungen durch Anwendung der Methode erfüllt werden, und eine Aussage zu ihrer Gültigkeit ein..

Hinweis Bei weiterer Entwicklung des Verfahrens sind regelmäßige Prüfungen erforderlich, die sicherstellen sollen, dass die Erfordernisse des Kunden weiterhin erfüllt werden. Jede Änderungen der Anforderungen, die Modifizierungen des Entwicklungsprogramms erfordern, müssen geprüft und genehmigt werden

Hinweis Bei der Validierung sind immer die Kosten, Risiken und technischen Möglichkeiten abzuwägen. In vielen Fällen können der Bereich und die Unsicherheit der Werte (z.B. für Genauigkeit, Nachweisgrenze, Selektivität, Linearität, Wiederholpräzision, Reproduzierbarkeit, Robustheit, Querempfindlichkeit) mangels Information nur in vereinfachter Weise angegeben werden.

GLP

Die OECD-Prinzipien der Guten Laborpraxis befassen sich mehr mit der Dokumentation der Daten und der Validierung computergestützter Systeme als mit der Validierung der Verfahren. Diese wird allerdings von den Zulassungsbehörden erwartet wird und es existieren zahlreiche Regelungen, die aber hier aus Platzgründen nicht dargestellt werden können (siehe das Quellenverzeichnis am Ende dieses Abschnitts).

Aufgaben der Leitung der Prüfeinrichtung

Die Leitung hat zumindest Verfahren einzuführen, die sicherstellen, dass computergestützte Systeme für Ihre vorgesehene Anwendung geeignet sind und in Übereinstimmung mit diesen Grundsätzen der Guten Laborpraxis validiert, betrieben und gewartet werden.

Aufgaben des Prüfleiters

Der Prüfleiter hat sicherzustellen, dass im Verlauf einer Prüfung eingesetzte computergestützte Systeme validiert sind

Geräte, Materialien und Reagenzien

Geräte, einschließlich validierter computergestützter Systeme, die zur Gewinnung, Erfassung und Wiedergabe von Daten und zur Kontrolle der für die Prüfung bedeutsamen Umweltbedingungen verwendet werden, sind zweckmäßig unterzubringen und müssen eine geeignete Konstruktion und ausreichende Leistungsfähigkeit aufweisen.

Standardarbeitsanweisungen (SOPs)

Standardarbeitsanweisungen müssen mindestens für folgende Bereiche vorhanden sein, wobei die unter den jeweiligen Überschriften angegebenen Einzelheiten als veranschaulichende Beispiele anzusehen sind:

- Geräte, Materialien und Reagenzien
- Computergestützte Systeme
- Validierung, Betrieb, Wartung, Sicherheit, kontrollierte Systemänderung (change control) und Datensicherung (back-up)

Führen von Aufzeichnungen, Berichterstattung, Aufbewahrung und Wiederauffindung

Validierungsdokumente für computergestützte Systeme müssen mindestens 15 Jahre archiviert werden.

Validierungsaufwand

Für den Anwender im Labor ist die Festlegung eines angemessenen Validierungsaufwandes und Validierungsumfangs wohl die größte Herausforderung, da einer kompletten Validierung aller Verfahren berechtigte wirtschaftliche Interessen im Wege stehen.

Folgende Regeln können als Orientierungshilfen dienen:

- In Normen und offiziellen Methodensammlungen publizierte Verfahren können als validiert gelten. Laborspezifische Abweichungen oder Erweiterungen müssen aber validiert werden.
- Selbst entwickelte Verfahren ("Hausmethoden") müssen komplett validiert werden.
- Je höher das gesundheitliche oder ökologische Risiko bei falschen Ergebnissen, desto höher der Validierungsaufwand.

- Je höher das wirtschaftliche Risiko (Produkthaftung, Kundenverlust) bei falschen Ergebnissen, desto höher der Validierungsaufwand.
- Je weniger Praxiserfahrungen mit einem Verfahren vorliegen, desto umfassender muss die Validierung sein.
- Je wichtiger ein Produkt oder ein Prüfverfahren für das Unternehmen ist, desto höher der Validierungsaufwand.
- Je besser die Zuverlässigkeit durch Qualitätsregelkarten oder Ringversuche abgesichert ist, desto weniger umfangreich muss die Validierung sein.
- Je höher die regulatorischen Anforderungen (GLP/GMP, Akkreditierung), desto sorgfältiger muss die Validierung und insbesondere die Dokumentation vorgenommen werden.
- Je komplexer ein Verfahren ist, desto umfangreicher die Validierung (Bsp. Spurenanalytik), je einfacher das Verfahren, desto eher kann eine Kalibrierung der Geräte ausreichend sein (Bsp. Trockenverlust).
- Je umfangreicher die vom Gerätehersteller gelieferte Validierung einer Applikation ist, desto weniger muss der Anwender selbst validieren.
- Je höher die Kundenanforderungen an Zuverlässigkeit und Genauigkeit (Bsp. Produktanalytik mit engen Spezifikationsgrenzen), desto aussagekräftiger muss die Validierung sein.
- Bei Einzelanfragen, Termindruck des Kunden oder geringen Genauigkeitsanforderungen können Expertenschätzungen (professional judgement) angemessen und ausreichend sein.

Typische Fehler und Probleme

In Audits und Inspektionen werden immer wieder bestimmte Knackpunkte bei Validierungen sichtbar. Alleine dadurch, dass man sich dieser typischen Fehler und Probleme bewußt ist und sie so weit wie möglich vermeidet, steigt die Qualität einer Validierung ganz erheblich.

- Validierung findet unter "Schönwetterbedingungen" statt (der beste Mitarbeiter am neu kalibrierten Gerät mit besonderer Sorgfalt). Dies hat zwangsläufig zur Folge, dass unrealistisch gute Werte ermittelt werden, die im späteren Routinebetrieb nicht eingehalten werden können.

- Man erwartet, dass falsche Ergebnisse bei validierten Verfahren unmöglich sind, was natürlich nicht zutrifft. Erstens können Handhabungsfehler oder Gerätedefekte nicht grundsätzlich ausgeschlossen werden und zweitens kann und soll Validierung mit vertretbarem Aufwand ein möglichst hohes Maß an Sicherheit liefern, absolute Sicherheit ist weder erreichbar noch bezahlbar.
- Es wird zu sehr auf die Präzision und zu wenig auf die Richtigkeit geachtet, denn Präzisionsangaben lassen sich durch einfache Wiederholmessungen leicht ermitteln, Richtigkeitsprüfungen erfordern aber immer eine Referenz (typischerweise Referenzmaterialien oder Referenzverfahren, manchmal auch Referenzlabors).
- Präzisionsangaben erfolgen ohne Angabe der zugehörigen Konzentration sowie der Messbedingungen (Wiederhol-, Zwischen- oder Vergleichsbedingungen, Einzelwerte oder Mittelwerte aus mehreren Messwerten).
- Es wird zu sehr auf die Streubeiträge und Fehlermöglichkeiten bei Messung und Kalibrierung und zu wenig auf die bei Probenahme und Probenaufarbeitung geachtet.
- In Berichten werden Ergebnisangaben mit einer (übertriebenen) Genauigkeit gemacht, die mit den Validierungsergebnissen nicht vereinbar sind.
- Es wird verkannt, dass Validierungen Ängste bei Mitarbeitern/innen verursachen könnten (hält meine Methode, was ich immer behauptet habe?).
- Validierung wird zum Innovationshemmnis: man scheut den Aufwand, die bei Kunden oder Behörden akzeptierten Verfahren und deren Validierungen dem neuesten Stand anzupassen und befürchtet Rückfragen, obwohl man überzeugt ist, nach einem verbesserten Verfahren arbeiten zu können.
- Validierung erfolgt nach dem Zufallsprinzip: es wird gemessen, was einem gerade so einfällt oder wozu die Zeit reicht ohne dass eine sorgfältige Planung vorausgeht und ordentlicher Abschlussbericht am Ende steht.
- Die Validierung ist zwar durchgeführt worden, Rohdaten und Dokumentation dazu sind aber so unübersichtlich, dass das Vorgehen nicht nachvollzogen werden kann.

Gerade die in den letzten beiden Punkten angesprochenen Schwachstellen werden durch METHOD VALIDATION PACK wirksam beseitigt, indem zunächst eine Validierungsplanung und am Ende des Projektes ein Validierungsbericht erstellt wird. Es ist zu empfehlen, diese Dokumente zusammen mit den bei der Validierung anfallenden Rohdaten aufzubewahren bzw. zu archivieren.

Zusammenfassung: MVP erlaubt die Speicherung aller validierungsbezogenen Dokumente in seinem DMS und erleichtert über diese METHOD VALIDATION PACK Revisionshistorie auch die Revalidierung.

Verantwortlichkeit

Im Rahmen des Qualitätsmanagement-Systems eines Unternehmens sind auch die Zuständigkeiten für die Validierung zu regeln:

- wer entscheidet, welche Verfahren zu validieren sind?
- wer legt den Validierungsumfang fest und gibt den Validierungsplan frei?
- wer führt die Validierung im Labor durch?
- wer erstellt den Validierungsbericht und gibt ihn frei?
- wer entscheidet über Revalidierungsmaßnahmen?

Üblicherweise ist die Erstellung und Freigabe des Validierungsplans und des Validierungsberichts Aufgabe des Laborleiters - andere Regelungen sind aber selbstverständlich auch möglich. Am besten werden alle Regelungen zur Validierung in einer Verfahrensanweisung zusammengefasst.

Auch für die Entwicklung, Änderung und Freigabe von Analysenverfahren sind entsprechende Regelungen zu treffen. Daraus sollte auch erkennbar sein, inwieweit Validierungen bereits für die Freigabe der Analysenverfahren erforderlich sind und ob, und wenn ja welche, Validierungsergebnisse in den Analysenverfahren aufgenommen werden.

Revalidierung

Eine Validierung kann nicht unbeschränkt lange als gültig angesehen werden, so dass eine Revalidierung erforderlich wird, wenn Änderungen auftreten

- am Analysenverfahren (Bsp.: anderes Lösungsmittel, andere Extraktionsbedingungen)
- am Analysengerät (Bsp.: anderer Detektor, andere Trennsäule)
- an der Probe (Bsp.: andere Matrix, andere Produktzusammensetzung)
- in den Anforderungen des Kunden (Bsp.: neue behördliche Vorgaben)

Bei der Revalidierung kann der Aufwand in der Regel reduziert werden gegenüber der ursprünglichen Validierung. Es müssen nur die Prüfpunkte validiert werden, auf die sich die Änderung des Verfahrens, des Gerätes, der Probe oder der Kundenforderung nach fachmännischer Einschätzung auswirken kann.

2 Installation

Vor der Installation 16
Start der Installation 18
Unterstützung von SQL-Servern 23

Dieses Kapitel beschreibt die Installation von METHOD VALIDATION PACK.

Vor der Installation

Hardwareanforderungen

Um METHOD VALIDATION PACK zu installieren, benötigen Sie einen unter Windows NT 4.0 oder Windows 2000 laufenden Rechner. Mindestens 96 MB RAM werden für Windows NT und 128 MB für Windows 2000 benötigt.

Lizenznummer

Beim ersten Start von METHOD VALIDATION PACK wird die Lizenznummer abgefragt. Diese können Sie in der Lizenzvereinbarung nachlesen. Bei der Eingabe der Lizenznummer wird zwischen Groß- und Kleinschreibung unterschieden.

Service Packs

Service Pack 6a oder höher ist wird für Microsoft Windows NT 4.0 benötigt bbzw. SP 2 für Microsoft Windows 2000.

Jahr 2000

Es sollten nur Betriebssystemversionen benutzt werden, die als Jahr 2000 kompatibel zertifiziert sind.

METHOD VALIDATION PACK selbst (das Programm und seine Komponenten) benutzt nur dokumentierte Betriebssystemaufrufe für den Zeit/Datums- und Datenbankzugriff.

Internet Explorer

METHOD VALIDATION PACK benötigt den Microsoft Internet Explorer 4.01 oder höher für die Anzeige der Online-Hilfe und des Online-Handbuchs.

Netscape Browser

Die Verwendung des Netscape Browsers ist ebenfalls möglich, jedoch ist der Komfort der Hilfefunktion eingeschränkt, da das Browserfenster nicht in METHOD VALIDATION PACK eingebettet werden kann.

Drucker

METHOD VALIDATION PACK benötigt einen installierten Drucker für die Anzeige seiner Reports. Daher wird, falls kein Drucker installiert ist, dies gemeldet und das Programm nicht gestartet. Dabei ist es ohne Bedeutung, ob ein lokaler oder ein Netzwerkdrucker installiert ist.

Festplattenanforderungen

METHOD VALIDATION PACK benötigt ca. 40 MB Festplattenplatz für die Installation. Die Validierungsdateien benötigen typischerweise 250-1000 KB je Datei. Dies hängt ab von der Größe eingebetteter Grafiken. Wenn möglich sollten nur Vektorgrafiken (WMF-Format) anstelle von Bitmap-Grafiken (BMP) benutzt werden. Dies reduziert die Größe der Validierungsdateien erheblich. Die Benutzung von großen Bitmap-Grafiken beeinflußt auch die Größe des DMS (Dokumentenmanagementsystem).

Die Festplattenforderungen der ORACLE Datenbank werden später in diesem Kapitel diskutiert.

Start der Installation

Vor der Installation sollten alle Benutzerprogramme geschlossen werden, da andernfalls die Installation fehlschlagen kann.

Terminal Server

Für die Installation von METHOD VALIDATION PACK auf einem Windows NT Terminal Server beachten sie bitte die für eine solche Installation übliche Vorgehensweise.

Starten Sie die Installation von METHOD VALIDATION PACK, indem Sie das Programm SETUP.EXE von der Installations-CD starten.

Falls Ihr CD-Laufwerk auf Autostart konfiguriert ist, reicht das Einlegen der CD, um die Installation zu starten.

Installation von zusätzlichen Komponenten

METHOD VALIDATION PACK benötigt die folgenden Komponenten für den korrekten Betrieb. Diese Komponenten werden nicht automatisch installiert. Bitte stellen Sie sicher, daß dies vor der METHOD VALIDATION PACK Installation geschieht.

ChemStation/ChemStore

ChemStation Plus Rev A.08.04 oder höher mit den folgenden Modulen:

- ChemStation Data Acquisition Software Rev. A.08.04 oder höher (optional)
- ChemStore C/S Rev B.02.01 oder höher (zwingend)
- Security Pack Rev B.02.01 (optional)

ADO 2.5

- ADO 2.5 (Microsoft Data Access Components 2.5) (installiert durch ChemStore)
- Adobe Acrobat Reader 4.0 (Teil des Standard Bundle)

Die Microsoft Data Access Components installieren einen Zugriffsschnittstelle für den Zugriff auf lokale Datenbaken bzw. zentrale SQL-Server.

METHOD VALIDATION PACK benutzt Microsoft JET Datenbanken für die Ablage von lokalen Daten (MS Access Format).

In Windows 2000 ist bereits ADO in der Version 2.5 enthalten. Diese Version ist voll kompatibel zu METHOD VALIDATION PACK.

Adobe Acrobat Reader

Der Adobe Acrobat Reader 4.0 wird zur Anzeige des Onlinehandbuchs benötigt.

Benutzer von VALIDAT Versionen (Pre-MVP Installationen)

Wenn Sie bisher VALIDAT for Windows 1.31 eingesetzt haben, so können Sie Ihre Dateien auch in METHOD VALIDATION PACK A.01.01 laden. Die Dateien werden automatisch konvertiert und im neuen Format gespeichert.

Wenn Sie bisher VALIDAT 99 eingesetzt haben, so werden die Dateien beim Laden konvertiert.

Dateien von VALIDAT 2000 in der Version 1.107 werden nur nach Rückfrage konvertiert. Solange die Konvertierung nicht durchgeführt wurde, können die erweiterten Auditfunktionen der Version 2 nicht benutzt werden.

Administrator

Hinweis Wenn Sie MVP aus dem Programmmenü starten wollen, so benutzen Sie die folgenden Benutzer-ID/Passwort-Kombination für das erste Login bennutzen. Es wird empfohlen, MVP vom ChemStation Plus ChemStore Modul aus aufzurufen. Während er Installation wird der Administrator "**admin**" mit dem Password "**admin**" eingerichtet. Benutzen Sie diesen Login für den ersten Programmstart. Danach sollten Sie das Passwort sofot ändern und weitere Benutzer einrichten.

VALIDAT.CFG enthält unter ConfigPath= den Pfad für Konfigurationsdateien. Standardmäßig ist dieser auf "." (d.h. Installationsverzeichnis) eingestellt. Falls das Installationsverzeichnis schreibgeschützt ist, so kann unter ConfigPath= ein anderer Pfad mit Lese-/Schreibrechten eingetragen werden. Die Dateien VALUSER.BDB, VALBASE.VD und V2kAUDIT.BDB müssen dann in dieses Verzeichnis kopiert werden (s.u.).

Installationsanforderungen

Die folgenden Voraussetzungenmüssen für den Betrieb vonMETHOD VALIDATION PACK gegeben sein:

- Microsoft Windows NT 4.0 SP 6a, oder
- Microsoft Windows 2000 SP 2
- Internet Explorer 4.01/5.00 oder Netscape Browser 4.x
- Microsoft Data Access Components 2.5
- Adobe Acrobat Reader 4.0

Requalifizierung

METHOD VALIDATION PACK kann die Installation Qualification ausführen (Dateiverifizierung).

Operation Qualification der ChemStation Plus METHOD VALIDATION PACK Software erfordert die Überprüfung der Interfaces zur ChemStation Daten Acquisition und zur ChemStore Datenbank sowie ein Regressionstest der MVP Software. MVP OQ ist daher nur möglich mit den Agilent Validierungsprotokollen und kann deshalb nur von Agilent-zertifizierten Servicetechnikern ausgeführt werden.

Netzwerk

Validierungsdateien können gleichzeitig nur von einem Anwender geladen werden. Eine Netzwerkinstallation ist insoweit möglich, daß METHOD VALIDATION PACK auf einem Netzlaufwerk installiert sein kann und dort auch seine Konfigurations- und Validierungsdateien ablegt. Über die Datei VALIDAT.CFG kann außerdem das Konfigurations- vom Installationsverzeichnis getrennt werden.

VALIDAT.CFG

In der Datei VALIDAT.CFG können zwei Pfadangaben gemacht werden - ConfigPath definiert die Ablage der VALUSER.BDB, der V2KAUDIT.BDB und der VALBASE.VD, HelpFiles definiert die Ablage der Onlinedokumentation. Die Angabe für HelpFiles muß dabei eine gültige URL darstellen (z.B. auf Ihrem Intranetserver).

Wenn die Client/Server oder DMS-Option von METHOD VALIDATION PACK benutzt wird, so kann die VALIDAT.CFG mit dem DB-Installer Hilfsprogramm erzeugt werden.

Beispiel

```
ConfigPath=\\server\Val2000Config
HelpFiles=http://server/validat_2000_help/
```

Wenn Sie unter HelpFiles keine http-Adresse, sondern einen Pfad eintragen wollen, so benutzen Sie bitte folgende Syntax:

```
HelpFiles=file:///\\server\validat_2000_help
```

Lizenzen

METHOD VALIDATION PACK wird für Einzelplatzmaschinen lizensiert, d.h. es darf gleichzeitig nur auf einer Maschine installiert sein und insbesondere nicht als Concurrent-Lizenz bzw. Netzwerk-Lizenz benutzt werden.

Bei METHOD VALIDATION PACK Lizenzfragen wenden Sie sich bitte an den Support.

Unterstützung von SQL-Servern

Client/Server

Optional kann METHOD VALIDATION PACK seine Daten auf einem zentralen SQL-Server ablegen. Der folgenden SQL-server wird z.Z. unterstützt:

ORACLE Server 8.1.7

DMS (Dokumentenmanagementsystem)

METHOD VALIDATION PACK kann Dokumentenrevisionen in seinem optionalen Dokumentenmanagementsystem speichern. Dieses DMS kann die Historie aller wichtigen Elemente einer Validierung aufnehmen, d.h. die Validierungsdatenbank, Reports, IQ/OQ-Ergebnisse etc.

Das DMS hilft dem Benutzer, GLP Anforderungen bzgl. Datenintegrität und -sicherheit zu erfüllen. Alle Validierungsroh- und Metadaten werden revisioniert ablegt für volle Versionskontrolle.

Installation des SQL-Servers mit dem DB-Installer

METHOD VALIDATION PACK enthält einHilfsprogramm für Installation und Wartung des SQL-Servers.

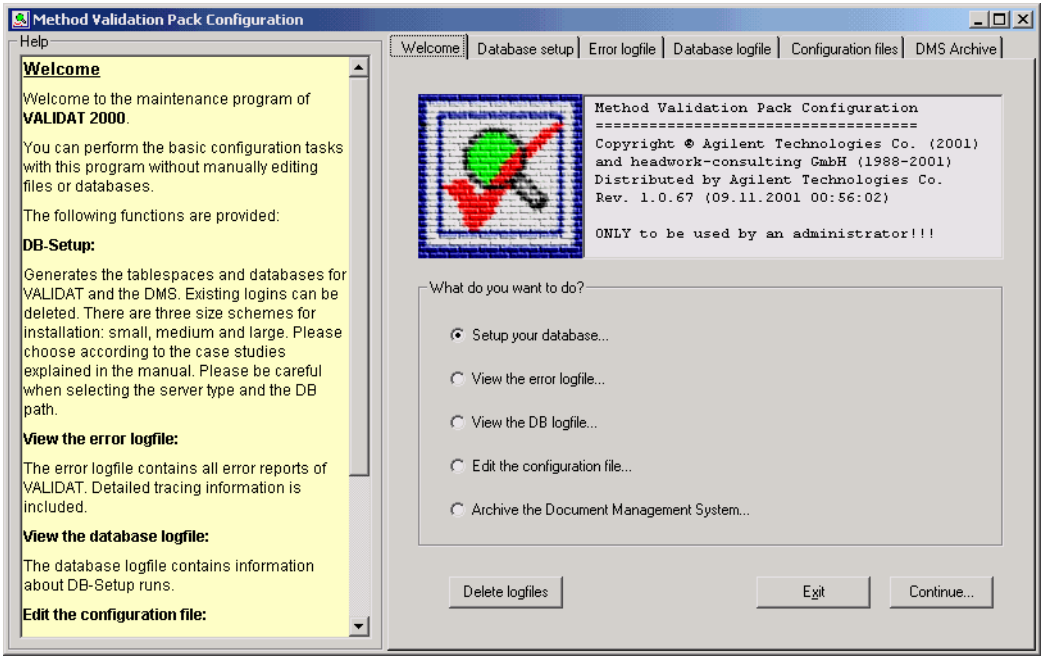

Method Validation Pack Configuration
Help
Welcome
Welcome to the maintenance program of VALIDAT 2000.
You can perform the basic configuration tasks with this program without manually editing files or databases.
The following functions are provided:
DB-Setup:
Generates the tablespaces and databases for VALIDAT and the DMS. Existing logins can be deleted. There are three size schemes for installation: small, medium and large. Please choose according to the case studies explained in the manual. Please be careful when selecting the server type and the DB path.
View the error logfile:
The error logfile contains all error reports of VALIDAT. Detailed tracing information is included.
View the database logfile:
The database logfile contains information about DB-Setup runs.
Edit the configuration file:
Welcome
Database setup
Error logfile
Database logfile
Configuration files
DMS Archive
Method Validation Pack Configuration
Copyright © Agilent Technologies Co. (2001)
and headwork-consulting GmbH (1988-2001)
Distributed by Agilent Technologies Co.
Rev. 1.0.67 (09.11.2001 00:56:02)
ONLY to be used by an administrator!!!
What do you want to do?
Setup your database...
View the error logfile...
View the DB logfile...
Edit the configuration file...
Archive the Document Management System...
Delete logfiles
Exit
Continue...

Abbildung 1 DB-Installer Hauptbildschirm

Die Hauptfunktionen dieses Programms sind:

- Installation der Datenbank (für Validierungen und DMS)
- Anzeige des Programm-Logfiles
- Anzeige des Datenbank-Installations-Logfiles
- Konfiguration der VALIDAT.CFG
- Archivierung des DMS

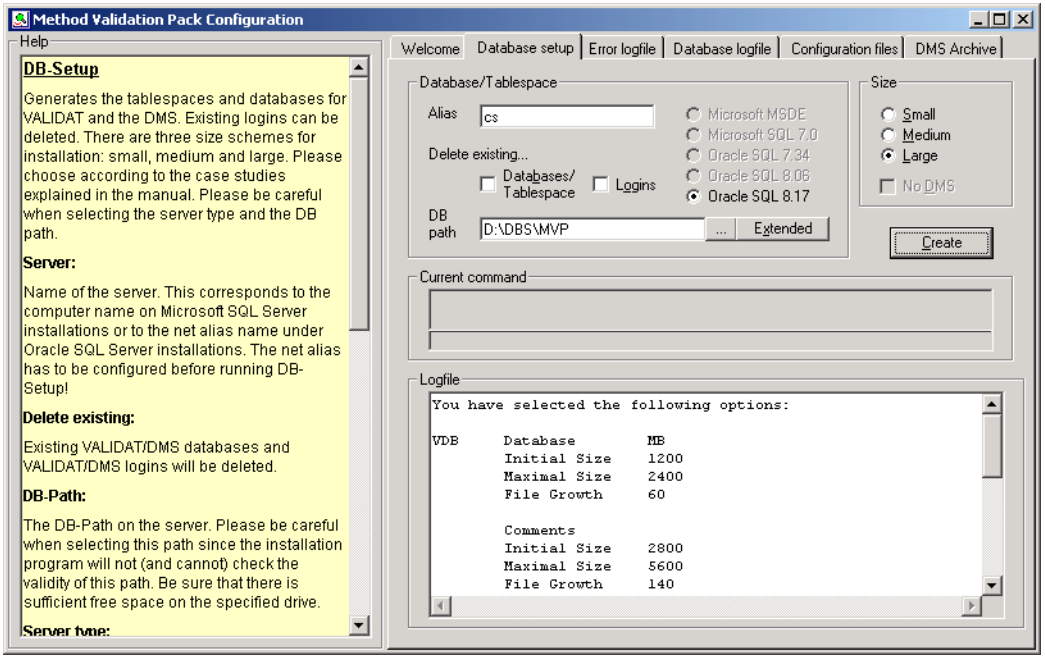

Method Validation Pack Configuration
Help
DB-Setup
Generates the tablespaces and databases for VALIDAT and the DMS. Existing logins can be deleted. There are three size schemes for installation: small, medium and large. Please choose according to the case studies explained in the manual. Please be careful when selecting the server type and the DB path.
Server:
Name of the server. This corresponds to the computer name on Microsoft SQL Server installations or to the net alias name under Oracle SQL Server installations. The net alias has to be configured before running DB-Setup!
Delete existing:
Existing VALIDAT/DMS databases and VALIDAT/DMS logins will be deleted.
DB-Path:
The DB-Path on the server. Please be careful when selecting this path since the installation program will not (and cannot) check the validity of this path. Be sure that there is sufficient free space on the specified drive.
Server type:
Welcome
Database setup
Error logfile
Database logfile
Configuration files
DMS Archive
Database/Tablespace
Alias
cs
Delete existing...
Databases/ Tablespace
Logins
DB path
D:\DBS\MVP
Extended
Microsoft MSDE
Microsoft SQL 7.0
Oracle SQL 7.34
Oracle SQL 8.06
Oracle SQL 8.17
Size
Small
Medium
Large
No DMS
Create
Current command
Logfile
You have selected the following options:
VDB Database MB
Initial Size 1200
Maximal Size 2400
File Growth 60
Comments
Initial Size 2800
Maximal Size 5600
File Growth 140

Abbildung 2 Datenbank Installations-Bildschirm

Die Installations der Datenbank erzeugt die Tablespaces und Datenbanken für METHOD VALIDATION PACK und das DMS.

Existierende Logins können gelöscht werden. Es gibt drei Größenschemata bei der Installation: Small, Medium und Large. Wählen Sie das passende Schema anhand der in diesem handbuch beschriebenen Fallstudien aus.

Vorsicht bei der Auswahl von Servertyp und Datenbankpfad: obwohl der DB-Installer von jedem Client-Computer aus gestartet werden kann muß **DB-path gültig für den Server sein** und nicht für ein bereits vorhadenens Laufwerksmapping auf dem Client.

Server:

Name des Servers. Dies entspricht dem Net-Alias des Oracle SQL-Servers. Der Net-Alias muß mit dem Net8 Konfigurationsassistenten vor dem DB-Setup konfiguriert werden (üblicherweise während des ChemStore Setups).

Löschen vorhandener Logins/Datenbanken:

Bereits existierende VALIDAT/DMS Datenbanken und VALIDAT/DMS Logins können gelöscht werden. Dies betrifft nut MVP und nicht ChemStore. Seien Sie vorsichtig bei der ANwahl dieser Funktionen, da möglicherweise eine existierende Datenbank mit wichtigen Daten gelöscht wird.

Der DB-Installer zeigt einen Warnhinweis an, wenn diese Funktion ausgewählt wird.

DB-Path:

Der Datenbankpfad auf dem Server.

Seien Sie vorsichtig bei der Auswahl dieses Pfades, da das Installationsprogramm die Gültigkeit dieses Pfades nicht überprüft (und dies auch nicht kann).

Stellen Sie sicher, daß genügend freier Plattenplatz unter dem gewählten Pfad verfügbar ist.

Die angegebenen Verzeichnisse müssen existieren, da sie vom DB-Installer nicht erzeugt werden.

Für fortgeschrittene Installationen können separate Pfade für die jeweiligen Tablespaces definiert werden. Dies kann die Performance beträchtlich erhöhen.

Servertyp:

Der Servertyp ist wichtig für die korrekte Anpassung der Datenbankinstallationsskripte. Jeder Server benötigt ein individuelles Skript- Daher kann die Auswahl eines falschen Servertyps zu Fehlermeldungen oder einer instabilen Datenbank führen.

Beim MVP ist die einzige gültige Auswahl Oracle 8.17.

Databankgröße:

Die Datenbankgröße kann über das kleine, mittlere oder große Schema gewählt werden. Für detaillierte Größenangaben schlagen Sie bitte im Abschnitt “Databankgröße:" auf Seite 26. Das kleine Schema sollte für eine Demo oder Notebook Installation verwendet werden. Das mittlere Schema ist

für den normalen Gebrauch geeignet. Das große Schema ist für intensive Nutzung des DMS-Teils der Datenbank ausgelegt, wie sie üblicherweise bei 21 CFR part 11 Validierungen auftritt.

Logfile:

Das Logfile listet alle vom Server erhaltenen Meldungen und zusätzliche Informationen über die Installation auf. Dieses Logfile wird im Installationsverzeichnis von MVP gespeichert.

Kommando:

Dieses Fenster zeigt das aktuell in Abarbeitung befindliche Kommando an. Einige Kommandos benötigen eventuell viel Zeit (z.B. Erzeugung der Datenbankdatei).

Erzeuge DB:

Dieses Kommando startet die Datenbankinstallation. Es wird ein Administrationslogin des SQL-Servers abgefragt.

Erweiterte Konfiguration:

Hier können separate Pfade für jeden der acht Tablespaces angegeben werden. Dies kann die Performance erheblich beinflussen, wenn die Pfade auf verschiedenen Laufwerken liegen. Bei normalen Installationen gibt es keine Notwendigkeit für die ereiterte Installation und “same path for all” wird empfohlen (dies ist die Standardauswahl).

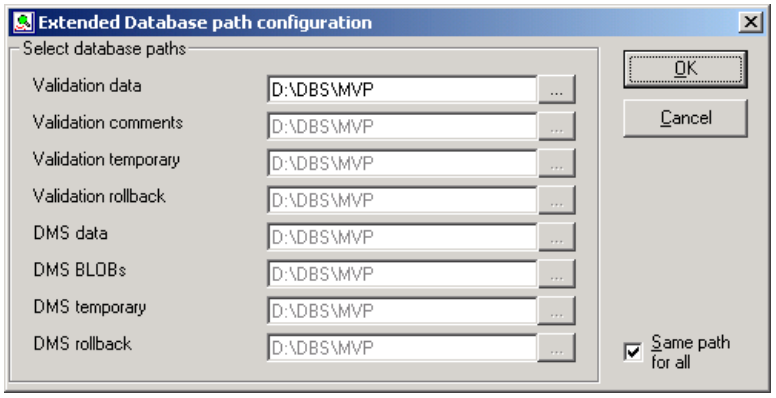


Abbildung 3 Erweiterte Datenbank-Pfadkonfiguration

Anzeige des Programmlogfiles

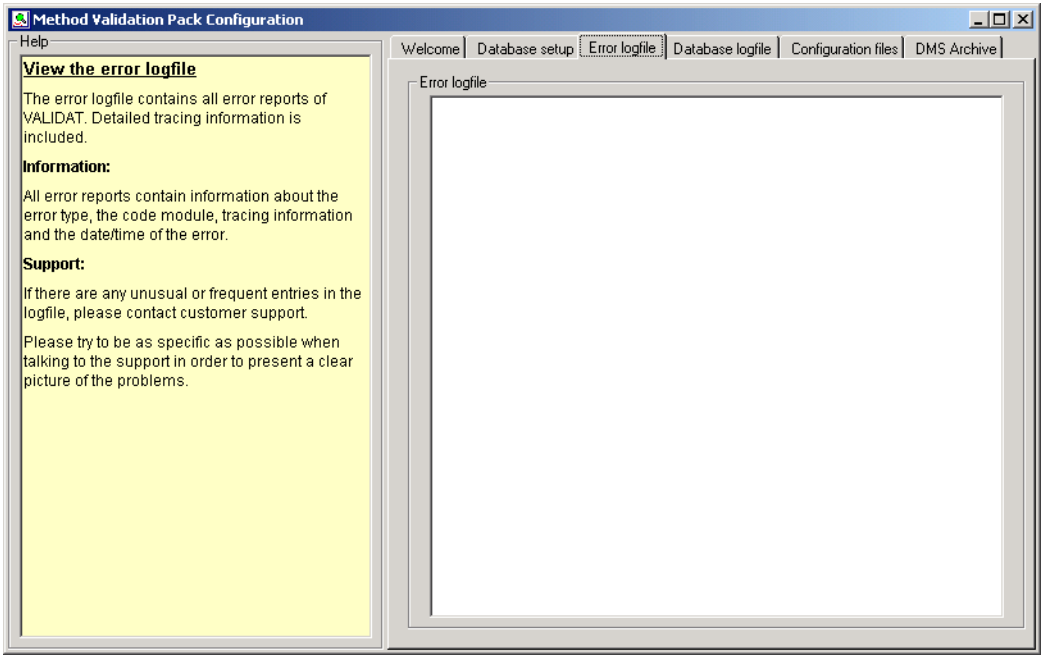

Method Validation Pack Configuration
Help
View the error logfile
The error logfile contains all error reports of VALIDAT. Detailed tracing information is included.
Information:
All error reports contain information about the error type, the code module, tracing information and the date/time of the error.
Support:
If there are any unusual or frequent entries in the logfile, please contact customer support.
Please try to be as specific as possible when talking to the support in order to present a clear picture of the problems.
Welcome
Database setup
Error logfile
Database logfile
Configuration files
DMS Archive
Error logfile

Abbildung 4 Programm-Logfile

Das Error-Logfile enthält alle Fehlerberichte von METHOD VALIDATION PACK. inklusive detaillierter Verfolgungsinformation

Information:

Alle Fehlermeldungen enthalten Informationen über den Fehlertyp, das Codemodul , Verfolgungsinformation und Zeit/Datum des Fehlers.

Support:

Im Falle von ungewöhnlichen oder wiederkehrenden Einträgen im Logfile sollten Sie Agilent Technologies kontaktieren.

Versuchen Sie dem Support einen möglichst exakten Fehlerbericht zu geben, damit dieser ein klares Bild des Problem bekommt.

Anzeige des Datenbanklogfiles

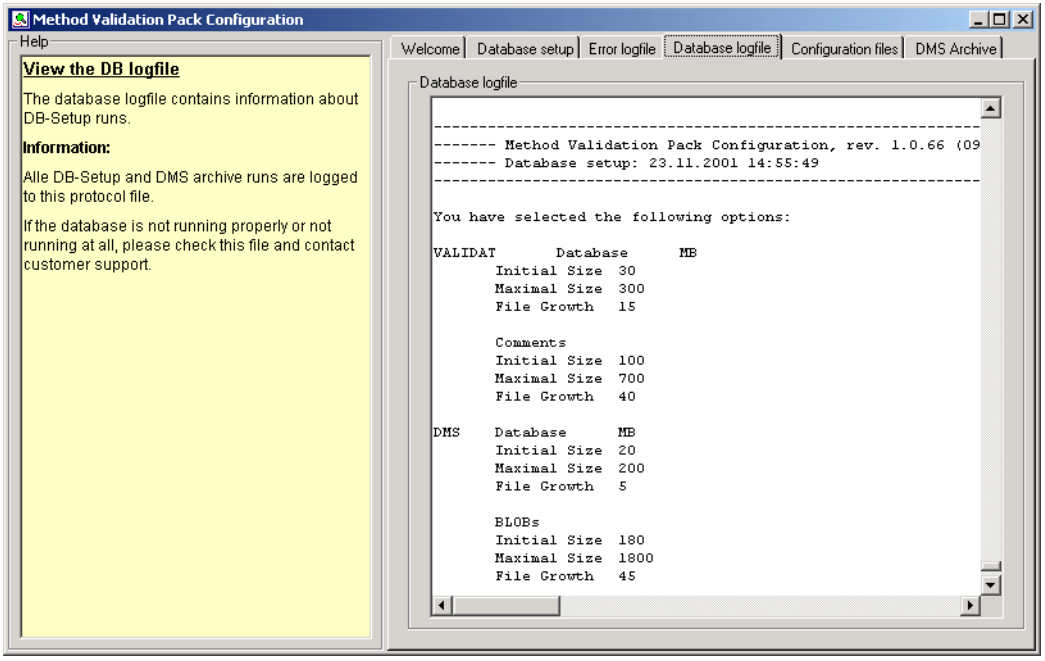


Abbildung 5 Datenbanklogfile

Das Datenbanklogfile enthält Informationen zu DB-Installationsläufen.

Information:

Alle DB-Setup- und DMS-Archivierungsläufe werden in dieses Logfile geschrieben.

Wenn die Datenbank nicht korrekt oder gar nicht läuft, so prüfen Sie dieses Logfile und wenden sich an Agilent Technologies.

Konfiguration der VALIDAT.CFG

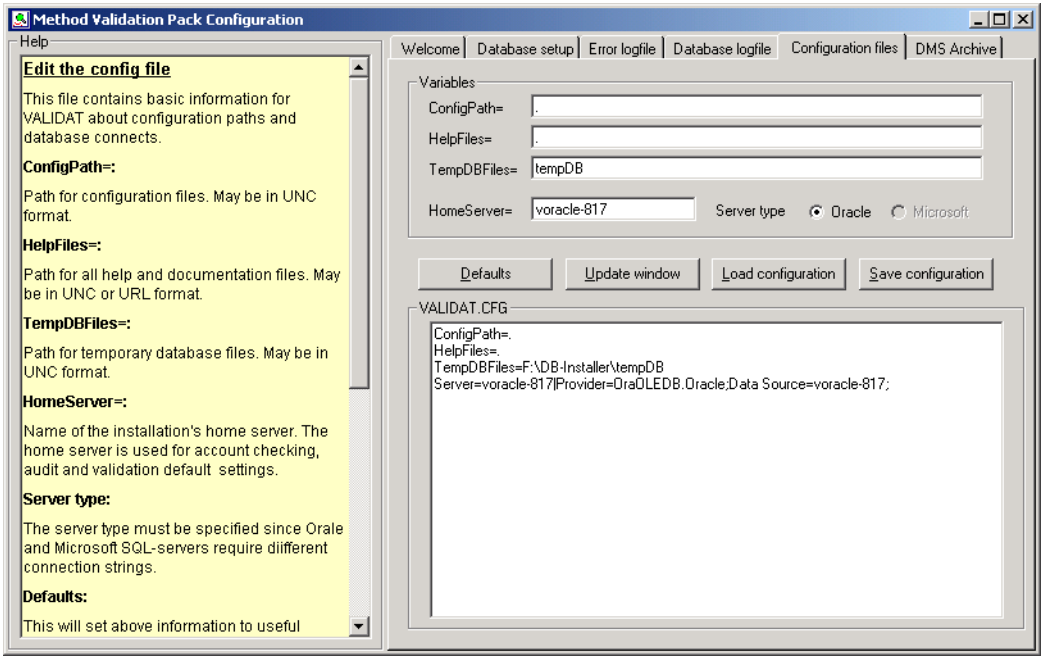


Abbildung 6 Konfiguration der Validat.cfg

Diese Datei enthält grundlegende Konfigurationsinformationen zu METHOD VALIDATION PACK über Konfigurationspfade und Datenbankverbindungen.

ConfigPath=:

Pfad für die Konfigurationsdatei. Kann im UNC-Format angegeben werden. Standard ist “.”(Installationsverzeichnis).

HelpFiles=:

Pfad für die Hilfsdateien. Kann im UNC-Format oder URL-Format angegeben werden. Standard ist “.”(Installationsverzeichnis).

TempDBFiles=:

Pfad für temporäre Datenbankdateien. Kann im UNC-Format angegeben werden. Standard ist “<Installationsverzeichnis>\tempDB”.

HomeServer=:

Name des Homeservers der Installation. Der Homeserver wird für die Authentifizierung, das Audit und die Validierungseinstellungen bennutzt. Muß zum konfigurierten NMet8-Alias identisch sein.

Server type:

Wenn MVP als C/S Anwendung installiert ist, so muß der Servertyp als Oracle angegeben werden.

Defaults:

Setzt obige Angaben auf die beschriebenen Voreinstellungen:

- ConfigPath= und HelpFiles= werden auf “.” gesetzt (aktuelles Verzeichnis= Installationsverzeichnis),
- TempDBFIle= wird auf <Installationsverzeichnis>\tempDB gesetzt,
- SERVER= wird auf den während des DB-Setups spezifizierten Server gesetzt.

Update window:

Das VALIDAT.CFG Fenster wird auf obige auf die oben angegebenen Informationen gesetzt.

Load configuration:

Liest die VALIDAT.CFG von der Festplatte ein.

Save configuration:

Sichert den Inhalt des VALIDAT.CFG Fensters auf die Festplatte.

VALIDAT.CFG:

Enthält die VALIDAT.CFG Informationen.

DMS Archivierung

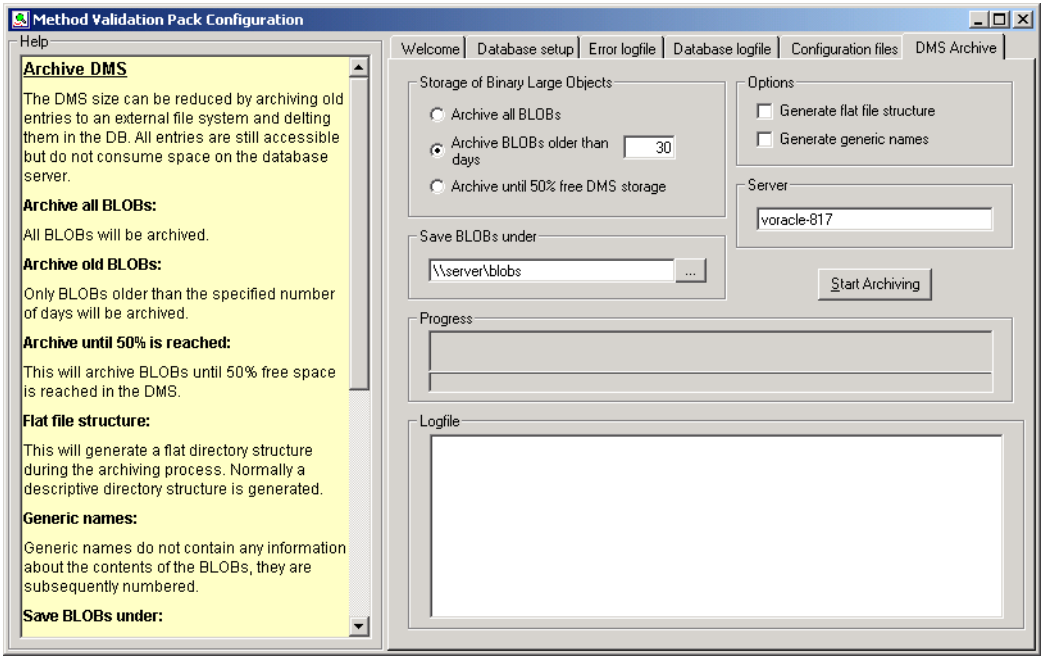

Method Validation Pack Configuration
Help
Archive DMS
The DMS size can be reduced by archiving old entries to an external file system and delting them in the DB. All entries are still accessible but do not consume space on the database server.
Archive all BLOBs:
All BLOBs will be archived.
Archive old BLOBs:
Only BLOBs older than the specified number of days will be archived.
Archive until 50% is reached:
This will archive BLOBs until 50% free space is reached in the DMS.
Flat file structure:
This will generate a flat directory structure during the archiving process. Normally a descriptive directory structure is generated.
Generic names:
Generic names do not contain any information about the contents of the BLOBs, they are subsequently numbered.
Save BLOBs under:
Welcome
Database setup
Error logfile
Database logfile
Configuration files
DMS Archive
Storage of Binary Large Objects
Archive all BLOBs
Archive BLOBs older than
30
days
Archive until 50% free DMS storage
Options
Generate flat file structure
Generate generic names
Server
voracle-817
Save BLOBs under
\\server\blobs
...
Start Archiving
Progress
Logfile

Abbildung 7 DMS Archivierung

Die Größe des DMS kann durch die Auslagerung von alten Einträgen in ein externes Dateisystem und Löschen in der eigentlichen DMS-Datenbank reduziert werden. Alle Einträge sind sind danach voll zugreifbar, benötigen jedoch keinen Platz auf dem Datenbankserver.

Während des Archivierungsprozeß werden die DMS BLOBs (Binary Large Objects = große binäre Objekte) vom Oracle Server in das Dateisystem verschoben.

Diese Verschiebung ist vollständig transparent für alle MVP Clients solange auf das Zielverzeichnis dieser Verschiebung zugegriffent werden kann (“read” Erlaubnis muß erteilt sein). Bitte stellen Sie sicher, daß dieses Verzeichnis von allen MVP Clients erreichbar ist. Es wird empfohlen, UNC-Pfade (keine Laufwerksverbindungen) oder ein DFS (distributed file system) zu benutzen, sodaß von allen Clients der selbe Zugriff möglich ist.

Der Archivierungsprozess kann parallel zum normalen MVP-betrieb stattfinden, er reduziert aber eventuell die Antwortzeiten der Datenbank.

Archive all BLOBs:

Alle BLOBs werden archiviert.

Archive old BLOBs:

Es werden nur BLOBs älter als die angegebenen Anzahl von tagen archiviert.

Archive until 50% is reached:

Es werden solange BLOBs archiviert, bis 50% des Platzes im DMS unbelegt ist.

Flat file structure:

Dies erzeugt eine flache Verzeichnisstruktur während des Archivierungsprozesses. Normalerweise wird eine hierarchische, selbsterklärende Verzeichnisstruktur erzeugt.

Generic names:

Generische Namen enthalten keine Informationen über den Inhalt der BOLBs, sie werden lediglich fortlaufend numeriert

Save BLOBs under:

Der Archivierungspfad für die BOLBs. Stellen Sie sicher, daß dieser Pfad genügend Platz für alle Dateien enthält.

Da dieser Pfad für jede Datei nur ein einziges Mal im Schreibzugriff benutzt wird, können WORM (write one read multiple) Medien für die DMS Archivierung benutzt werden.

Dieser Pfad muß nich zugreifbar sein nach der Archivierung. Wenn nicht, so erzeugt das DMS eine Warnung während des BOLB-Zugriffes.

Start archiving:

Startet den Archivierungsprozeß. Abhängig von der gewählten Aktion kann dies erheblich Zeit benötigen.

log file:

Das Logfile enthält eine Kurzübersicht des Archivierungsprozesses.

Datenbankgrößen

METHOD VALIDATION PACK verfügt über drei vordefinierte Schemata für die Datenbankinstallation: Small, Medium und Large. Die Datenbanken sind zwecks besserer Performance und leichterer Administration in mehrere Tablespaces unterteilt.

Insbesondere die Validierungs-Kommentartabelle und die DMS BLOB-Tabelle werden in einem speziellen großen Tablespace abgelegt.

SMALL

VDB	Datenbank	MB
	Anfangsgröße	30
	Maximalgröße	300
	Größenzuwachs	15
	Kommentare	
	Anfangsgröße	100
	Maximalgröße	700
	Größenzuwachs	40

DMS	Datenbank	MB
	Anfangsgröße	20
	Maximalgröße	200
	Größenzuwachs	5
	BLOBs	
	Anfangsgröße	180
	Maximalgröße	1800
	Größenzuwachs	45

MEDIUM

VDB	Datenbank	MB
	Anfangsgröße	600
	Maximalgröße	1200
	Größenzuwachs	30
	Kommentare	
	Anfangsgröße	1400
	Maximalgröße	2800
	Größenzuwachs	70

DMS	Datenbank	MB
	Anfangsgröße	500
	Maximalgröße	1000
	Größenzuwachs	25
	BLOBs	
	Anfangsgröße	4500
	Maximalgröße	9000
	Größenzuwachs	225

LARGE

VDB	Datenbank	MB
	Anfangsgröße	1200
	Maximalgröße	2400
	Größenzuwachs	60
	Kommentare	
	Anfangsgröße	2800
	Maximalgröße	5600
	Größenzuwachs	140

DMS	Datenbank	MB
	Anfangsgröße	2000
	Maximalgröße	4000
	Größenzuwachs	100
	BLOBs	
	Anfangsgröße	18000
	Maximalgröße	36000
	Größenzuwachs	900

Die Datenbankparameter wurden fur den unbeaufsichtigten Betrieb gewählt; Tablespaces und Datenfiles vergrößern sich automatisch, bis die jeweilige Maximalgröße erreicht ist. Trotzdem mag regelmäßige Wartungsarbeit für korrekte und sichere Arbeit notwendig sein (Backup, Größenüberprüfungen).

Ihr Datenbankadministrator kann bei Bedarf die Datenbank manuell vergrößern. Es gibt kein Limitierung der Datenbankgröße in METHOD VALIDATION PACK.

Wenn Sie Fragen zum Datenbanklayout, der Datenbankinstallation oder zu Performance oder Größe haben, so wenden Sie sich an unseren Support.

Start des Programm

Das das Programm zum ersten Mal gestartet wird, so werden alle Datenbanken initialisiert und wichtige Voreinstellungen geschrieben.

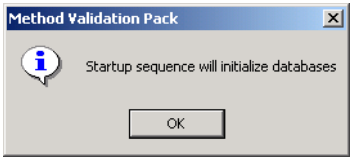


Abbildung 8 Start des Initialisierungsprozesses

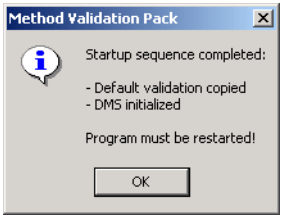


Abbildung 9 Ende der Initialisierung - Neustart des Programms

Der Default Login hat den Benutzernamen “admin” und das Kennwort “admin”.

Hinweis Da MVP das ChemStore Benutzermanagement verwendet, muß dort die “**Method validation permission**” erteilt werden.

3 Bedienung

Sicherheitskonzept 40
Bedienung 42
Willkommens-Assistent 43
Hauptfenster 45
Hauptmenü 46
DMS (Dokumentenmanagementsystem) 53
DMS-Historie 57

In diesem Kapitel werden das Sicherheitskonzept von METHOD VALIDATION PACK, die Bedienung mit der Maus und der Tastatur sowie das Hauptmenü beschrieben.

Sicherheitskonzept

METHOD VALIDATION PACK benutzt ein fünfstufiges Zugangssystem zur Sicherung der Datenkonsistenz der Validierungen. Die Zugangslevel werden im ChemStation Plus Benutzermanagement erteilt, Details siehe Kapitel 12 “Zusammenarbeit von ChemStation Plus und Method Validation Pack" auf Seite 157.

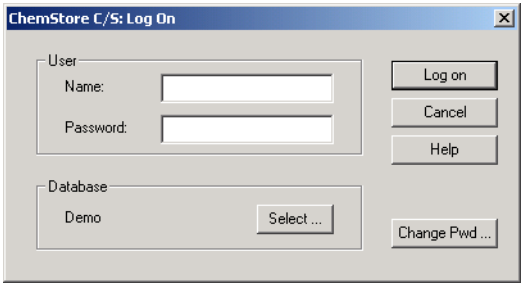


Abbildung 10 Login Dialog

Benutzerebenen

METHOD VALIDATION PACK hat fünf Benutzerebenen. Das Anmelden beim Programm geschieht durch Eingabe von Benutzername und zugehörigem Kennwort.

Reportebene

Durch die Anmeldung beim System mit einem gültigen Namen und Paßwort der Ebene 1 erhält man Zugang nur zur Reportausgabe. Jegliche Datenänderungen sind nicht möglich.

Eingabeebenel

Durch die Anmeldung beim System mit einem Namen und Paßwort der Ebene 2 erhält man Zugang zur Ausführung einer Validierung (Dateneingabe und Grafik-/Reportausgabe).

Planungsebene/ Konfigurationsebene

Durch die Anmeldung beim System mit einem Namen und Paßwort der Ebene 3 erhält man darüber hinaus Zugang zur “Planung”. Verfügt man außerdem über Konfigurationsrechte, so lassen sich die in jeder Validierung enthaltenen Konfigurationswerte (Verhalten der statistischen Tests) ändern (Ebene 4). Ab der Ebene 3 ist das Sperren von Prüfpunkten möglich.

Administrationsebene

Durch die Anmeldung beim System mit einem Namen und Paßwort der Ebene 5 erhält man Zugang zur gesamten Funktionalität von METHOD VALIDATION PACK einschließlich der Programmkonfiguration selbst (globale Voreinstellungen).

Auditing

Das Auditing erlaubt das Nachvollziehen von Aktionen, die METHOD VALIDATION PACK durchgeführt hat, sodaß die Programmnutzung inklusive der Kenndaten wie Zeit, Bearbeiter und Aktion nachgehalten werden können. Das Audit ist aufgeteilt in die Bereiche Validierungsaudit, Voreinstellungsaudit und Programmaudit.

Für nähere Informationen siehe Kapitel “Utilities" auf Seite 117.

Sperren einer Validierung

Es gibt die Möglichkeit, Validierungen zu sperren, so daß ihre Daten nicht mehr verändert werden können. Sie können dann nur noch Reports und Grafiken ausgeben (und diese natürlich auch exportieren).

Außerdem können in der Version 2 einzelne Prüfpunkte gesperrt werden. Dies erleichtert die sequentielle Abarbeitung einer Validierung über einen längeren Zeitraum. Das Sperren eines Prüfpunktes kann über das Kontextmenü vorgenommen werden (rechte Maustaste).

Nur ein Administrator kann eine gesperrte Validierung unter einem neuen Dateinamen speichern und dabei entsperren.

Bedienung

METHOD VALIDATION PACK ist ein Standard-Windows-Programm und kann mit Mausklicks und der Tastatur nach dem Windows-Standard bedient werden. Wer schon mit Windows- Programmen gearbeitet hat, wird mit der Bedienung von METHOD VALIDATION PACK keine Schwierigkeiten haben.

Kontextmenü

Bei der Arbeit mit METHOD VALIDATION PACK ist insbesondere die Benutzung der rechten Maustaste sinnvoll, da mit ihr das Kontextmenü der aktuellen Selektion (Auswahl) angezeigt wird. Dies können zum Beispiel die Funktionen einer ausgewählten Komponente oder die Eigenschaften der angezeigten Grafik oder eines Report sein.

Alle Funktionen des Kontextmenüs sind auch über die Hauptmenüleiste erreichbar.

Benutzereinstellungen

Alle Einstellungen, die ein Benutzer an den Menüs und Toolbars vornimmt (Aufbau, Position) werden für diesen User beim Programmende abgelegt und bei seinem nächsten Login wieder geladen.

Navigationsleiste

Auf der linken Seite des Bildschirms finden Sie die Navigationsleiste mit den wichtigsten Funktionen.

Sie können diese Navigationsleiste für die direkte Anwahl von

- Audit (von Programm, Voreinstellungen und Validierung)
- DMS (Dokumentenmanagementsystem)
- Export (Export-Dialog)
- Import (Importassistent)
- Neue Valdierung (über Assistent)
- Planung (über Planungsassistent)
- Report (Reporteinstellungen)

- Sicherheit (Sicherheitseinstellungen)

Willkommens-Assistent

Beim Start von METHOD VALIDATION PACK wird der Assistent angezeigt, so Sie ihn nicht unter “Extras-Optionen” deaktiviert haben. Der Assistent dient dem schnellen Arbeitsbeginn.

Abbildung 11 Willkommens-Assistent

Er bietet Ihnen die folgenden Optionen an:

- Anlegen einer neuen Validierung über den Validierungsassistenten
- Laden einer vorhandenen Validierung
- Öffnen der letzten Validierung (per Benutzer)

Der Validierungsassistent

Der Validierungsassistent dient der vereinfachten Erzeugung einer neuen Validierung oder dem Hinzufügen einer neuen Komponente. Beim Programmstart kann nur der Assistent für eine neue Validierung angewählt werden. In METHOD VALIDATION PACK selbst kann der Assistent entweder über das Validierungs- oder das Hilfemenü aufgerufen werden.

Er führt Sie Schritt für Schritt durch alle wichtigen Konfigurations- und Planungsschritte einer Validierung.

Es wird empfohlen, den Assistenten für alle Benutzer zu verwenden, auch wenn erfahrene Benutzer die manuelle Konfiguration von Validierungen vorziehen.

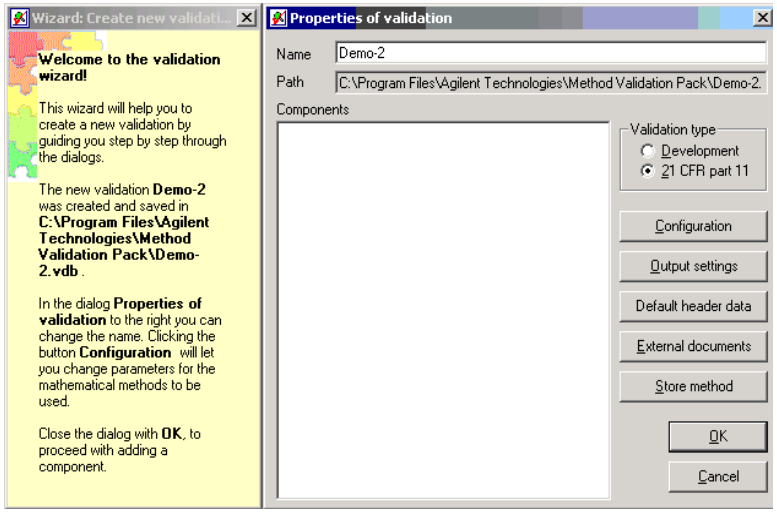

Wizard: Create new validati...
Welcome to the validation wizard!
This wizard will help you to create a new validation by guiding you step by step through the dialogs.
The new validation Demo-2 was created and saved in C:\Program Files\Agilent Technologies\Method Validation Pack\Demo-2.vdb.
In the dialog Properties of validation to the right you can change the name. Clicking the button Configuration will let you change parameters for the mathematical methods to be used.
Close the dialog with OK, to proceed with adding a component.
Properties of validation
Name
Demo-2
Path
C:\Program Files\Agilent Technologies\Method Validation Pack\Demo-2.
Components
Validation type
Development
21 CFR part 11
Configuration
Output settings
Default header data
External documents
Store method
OK
Cancel

Abbildung 12 Der Validierungsassistent

Befolgen Sie die Anweisungen der Assistentenhilfe zur Anlage der neuen Komponente bzw. Validierung.

Sie können zwischen einer “Entwicklungs”- und einer “21 CFR Part 11”-Validierung wählen.

Eine Entwicklungsvalidierung ist weniger strikt in Bezug auf Sicherheitssettings, d.h. es werden weniger DMS-Einträge geschrieben und der Audit-Level kann tiefer als “Alles” gesetzt werden.

Eine Part 11 Validierung erfüllt die Anforderungen 21 CFR Part 11, d.h. der Audit-Level ist “Alles” und alle wichtigen Schritte der Valdierung werden im DMS revisioniert (Validierungsdaten, Gesamt- und Komponentenreport sowie MVS-Dateien).

Sie können eine Part 11 Valdierung zu einer Entwicklungsvalidierung herabstufen, jedoch nicht umgekehrt.

Hauptfenster

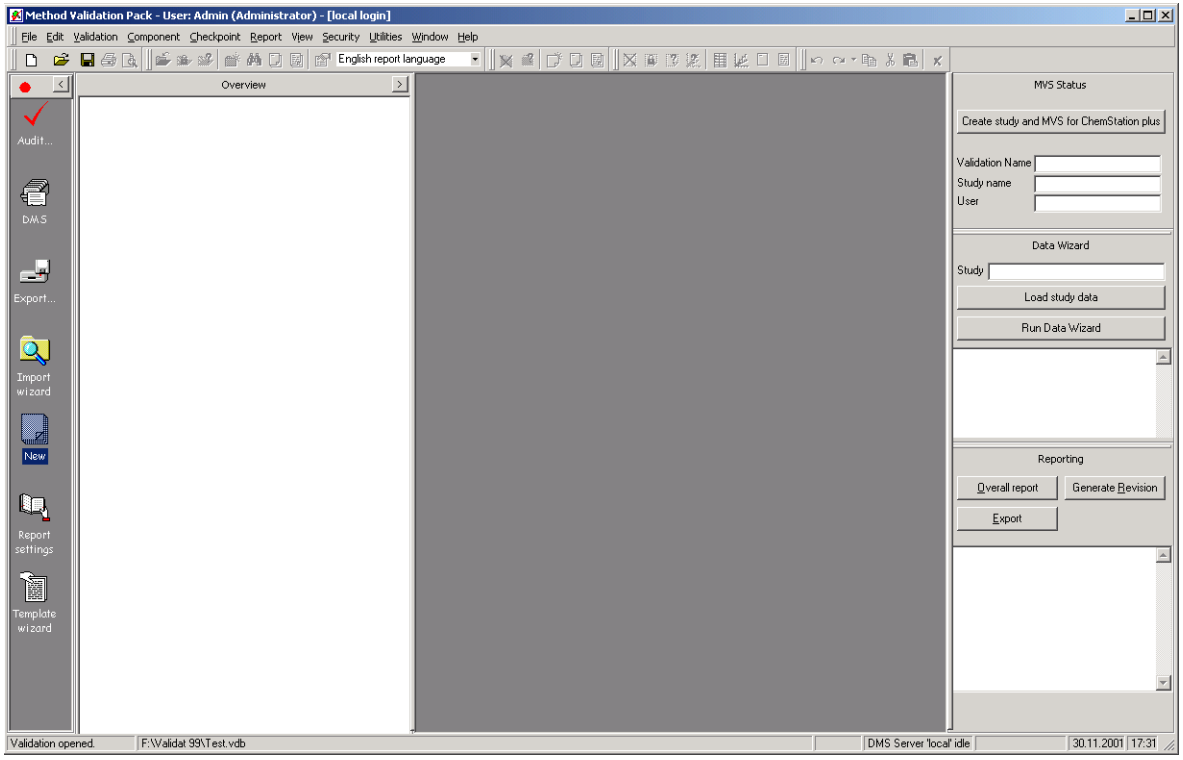


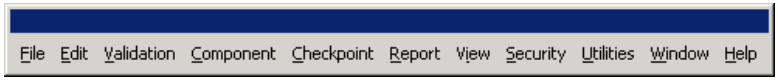
Abbildung 13 Hauptfenster

In das Hauptfenster gelangt man nach dem Programmstart, der Eingabe eines Paßwortes und der Auswahl oder Neuanlage einer Validierung. Im Hauptfenster befindet sich am linken Rand der Navigationsbaum des

Programms. Hier werden in einem hierarchischen Baum die geladenen Validierungen mit ihren Komponenten und Prüfpunkten angezeigt. Dies erlaubt Ihnen das schnelle Auswählen und Ausführen von Funktionen. Je nachdem, was Sie ausgewählt haben, sind über das Kontextmenü (rechte Maustaste) oder das Hauptmenü unterschiedliche Funktionen anwählbar.

In das Hauptfenster gelangt man nach dem Programmstart, der Eingabe eines Paßwortes und der Auswahl oder Neuanlage einer Validierung. Im Hauptfenster befindet sich am linken Rand der Navigationsbaum des Programms. Hier werden in einem hierarchischen Baum die geladenen Validierungen mit ihren Komponenten und Prüfpunkten angezeigt. Dies erlaubt Ihnen das schnelle Auswählen und Ausführen von Funktionen. Je nachdem, was Sie ausgewählt haben, sind über das Kontextmenü (rechte Maustaste) oder das Hauptmenü unterschiedliche Funktionen anwählbar.

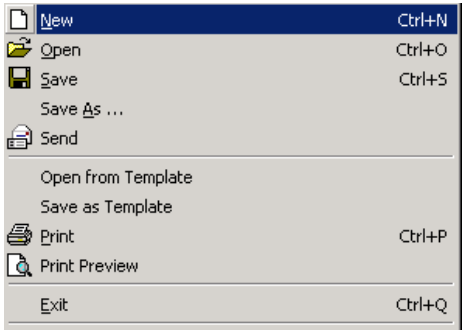
Hauptmenü



Über das Hauptmenü von METHOD VALIDATION PACK können Sie alle Funktionen des Programms abrufen. Bitte beachten Sie, daß je nach der aktuellen Auswahl nicht alle Funktionen auswählbar sind.

Insbesondere hängen die anwählbaren Funktionen von Ihren Benutzerrechten ab. Ist also eine Funktion nicht anwählbar, so prüfen Sie bitte zuerst, ob Ihre aktuelle Auswahl diese Funktion zuläßt und ob Ihre Benutzerrechte die Funktion erlauben.

Datei-Menü



Unter dem Menüpunkt Datei finden Sie die Funktionen zum Neuanlegen, Speichern und Drucken einer Validierung. Außerdem können Sie Validierungen als Vorlagen ablegen (ähnlich den Vorlagen aus MS Word 97) und diese als Basis für neue Validierungen verwenden.

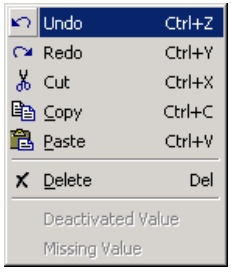
Die Druckvorschau erzeugt eine Vorabansicht des aktuellen Reportfensters (Doppelseitenansicht). Außerdem können aus der Druckvorschau heraus die Validierung drucken und exportieren.

Über die Funktion Verschicken können Sie eine Mail erstellen und damit Ihre Validierungsdateien versenden, ohne dafür Ihr Mailprogramm zu aktivieren.

Validierungsliste

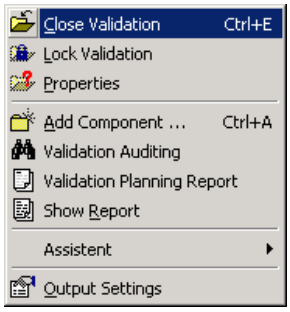
Das Dateimenü enthält außerdem die Liste der vier letzten Validierungsdateien, mit denen Sie gearbeitet haben. Sollte ein Eintrag angezeigt, aber nicht anwählbar sein, so ist die Validierungsdatei nicht mehr vorhanden.

Bearbeiten-Menü



Über das Menü Bearbeiten können Sie die Funktionen der Zwischenablage aufrufen (Kopieren, Ausschneiden und Einfügen). Außerdem steht Ihnen die Funktion Undo/Redo zur Verfügung, um Aktionen zurückzunehmen. Bitte beachten Sie, das es nicht möglich ist, in den Reportfenstern inhaltliche Änderungen vorzunehmen (die Reports sind schreibgeschützt). Sie können lediglich die Formatierung ändern und diese dann mit Undo/Redo zurücknehmen bzw. wiederherstellen.

Validierungs-Menü



Über den Menüpunkt Validierung können Sie Validierungen verwalten, d.h. Komponenten hinzufügen oder entfernen, Reports erzeugen und die Einstellungen der Validierung ändern. Zu den Einstellungen einer Validierung gehören die Konfigurationswerte der statistischen Tests, die Ausgabeformate und die Kopftexte.

Es gibt die Möglichkeit, Validierungen zu sperren, so daß ihre Daten nicht mehr verändert werden können. Sie können dann nur noch Reports und Grafiken ausgeben (und diese natürlich auch exportieren). Diese Sperrung kann in der Version 2 auch auf einzelne Prüfpunkte angewendet werden (über das Kontextmenü des Prüfpunktes).

Nur noch ein Administrator kann eine gesperrte Validierung unter einem neuen Dateinamen speichern und dabei entsperren.

Außerdem können Sie den Validierungsassistenten aufrufen, der Sie durch die Erstellung einer neuen Validierung oder einer neuen Komponente führt.

Sicherheits-Menü

Hier finden Sie die Funktionen zur Passwort- und Benutzerverwaltung. In der Benutzerverwaltung können Sie - entsprechende Rechte vorausgesetzt - neue Benutzer anlegen, Rechte vergeben und Benutzer löschen.

Die Funktion Auditing zeigt Ihnen alle vom Programm protokollierten Aktionen an (wer hat was wann womit gemacht). Die Einträge des Audit-Logs können Sie durch einen Mausklick auf den entsprechenden Kopfzeileneintrag sortieren oder durch Ziehen eines Kopfzeileneintrags auf das freie Feld darüber gruppieren. Diese Gruppierung können Sie mehrfach vornehmen und so die protokollierten Daten strukturieren.

Das Audit ist aufgeteilt in die Bereiche Validierung, Voreinstellung und Programm. Außerdem können in Validierungen nun alle Änderungen in den Dateneingaben protokolliert werden. Dies kann unter Validierungseigenschaften-Konfiguration angewählt werden.

Bitte beachten Sie, daß solange das Auditing-Fenster geöffnet ist, neue Protokolleinträge durch andere Funktionen (z.B. Aufruf eines Reports) dieses aktualisieren und damit das Programm (eventuell erheblich) verlangsamen.

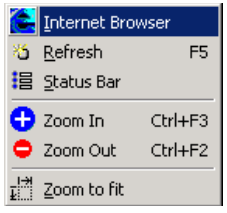
Report-Menü

Über den Menüpunkt Report können Sie den Gesamtvalidierungsreport aufrufen und diesen exportieren.

Als Exportformate stehen Ihnen dabei das DOC (Word 97/2000 Format), RTF-Format (einschließlich Grafiken) und das HTML-Format (ohne Grafiken) zur Verfügung.

Das RTF-Format wird von allen üblichen Textverarbeitungen unterstützt und enthält alle Formatierungen und Grafiken, die Sie in den METHOD VALIDATION PACK-Reports angezeigt bekommen.

Anzeigen-Menü

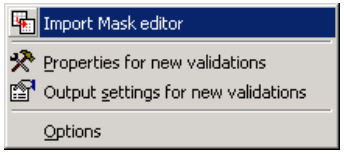


Im Menü Ansicht können Sie die Statuszeile einblenden, die Anzeige aktualisieren und ein Browser-Fenster einblenden.

Außerdem können Sie über die Funktion Vergrößern/Verkleinern den angezeigten Report in 10%-Schritten verändern (minimal 10%, maximal7 400% der Originalgröße).

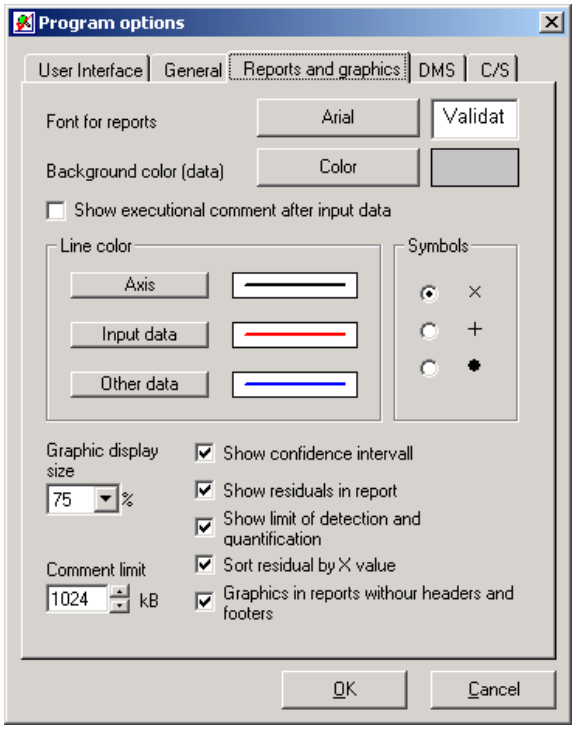
Vergrößern/Verkleinern können Sie außerdem über die Tastenkombination Strg-F3/F2 aufrufen.

Utilities-Menü

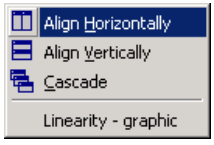


Die Funktionen Voreinstellungen und Ausgabeformate für neue Validierungen ermöglichen die Basiseinstellungen für neue Validierungen anzupassen.

Die Funktion Optionen ermöglicht Ihnen die persönliche Anpassung des Programms. Sie können Zeichensatz, Farben und Größe für Grafiken und Reports angeben und allgemeine Einstellungen für den Programmstart und die Dateisicherung vornehmen.

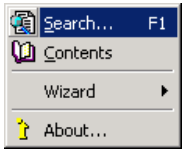


Fenster-Menü



Das Menü Fenster ermöglicht Ihnen die üblichen Funktionen zur Anordnung der Fenster (untereinander, nebeneinander und überlappend).

Hilfe-Menü



Im Menü Hilfe finden Sie Funktionen zum Aufruf der Hilfe und zum Aufruf des Assistenten.

Die Hilfe ist im HTML-Format realisiert worden. Sie können über Links sowohl innerhalb der Hilfe navigieren, als auch in das Onlinehandbuch (ebenfalls im HTML-Format) verzweigen.

Außerdem können Sie die Hilfe auf einen Web-Server in Ihrem Intranet legen, um dort die Dokumentation zentral vorzuhalten. Konfigurieren können Sie dies über die Datei VALIDAT.CFG und den Eintrag HelpFiles steuern (siehe 2.2.3).

About...

Außerdem können Sie mit “About...” das Programminfo abrufen (Seriennummer, Programmversion etc.). Bitte geben Sie bei Supportanfragen die Daten des Programminfos an, Ihnen kann dann besser geholfen werden.

Über “System Info” können Sie, falls auf Ihrem Rechner die MSINFO-Komponente von Microsoft installiert ist, detaillierte Informationen zur Installation abrufen.

Näheres zu “File verification” und “Support Services” siehe Seite 145. “Support Services” können nur vom Agilent Technologies Support durchgeführt werden.

DMS (Dokumentenmanagementsystem)

METHOD VALIDATION PACK enthält ein vollständiges Dokumenten-managementsystem für die sichere Datenablage in einer Datenbank durch Revisionierung von Validierung, Dokumenten und anderen wichtigen Dateien.

Das DMS wird automatisch beim Programmstart geladen und kann über einen Klick auf den DMS-Button in der Naviagationsleiste oder Taskleiste angezeigt werden.

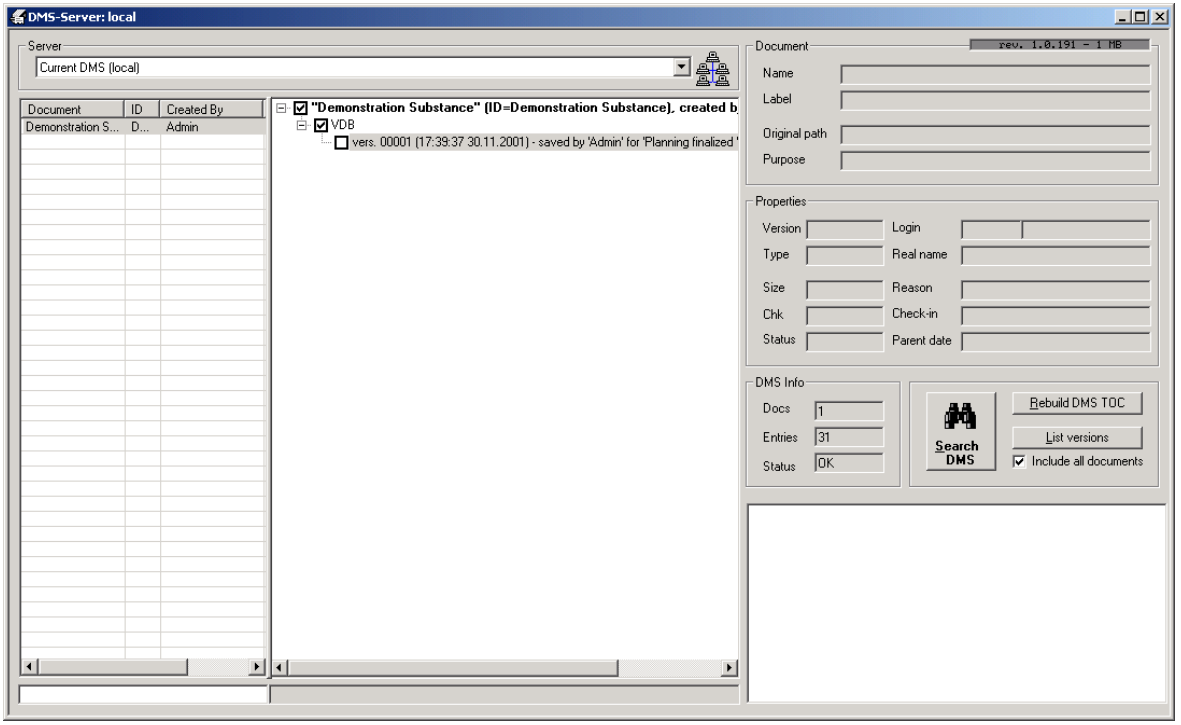


Abbildung 14 DMS-Fenster

Für volle Datensicherheit und -integrität werden DMS-Einträge entweder automatisch nach den entsprechenden Aktionen oder aber manuell über den Toolbareintrag erzeugt.

Das DMS speichert wichtige Informationen wie Validierungsrohdaten, also Konfiguration und Planung, sowie analytische Ergebnisse und Metadaten.

Zusammen mit diesen Daten werden weitere wichtige Eigenschaften (“Properties”) vom DMS abgelegt.:

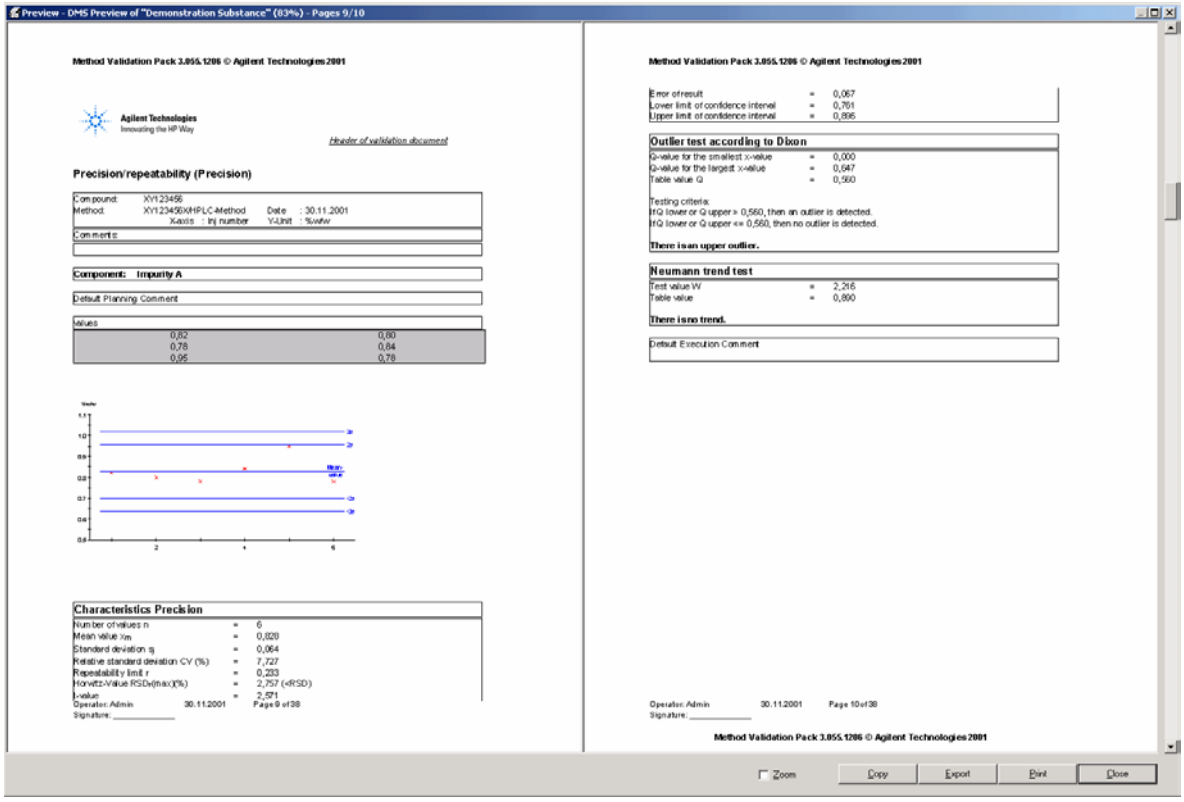
- Name des Eintrags
- Originalpfad
- Label
- Grund des EIntrags (“manuelle Revision”, “automatische Revision”)
- Version
- Dokumententyp
- Größe
- Prüfsumme
- Status ("normal", "ausgecheckt" und "finalisiert")
- Login mit Benutzer, Domäne und Rechner
- Name des Benutzers (Anzeigename)
- Grund für die Ablage
- Ablagedatum
- Datum des Basiseintrags

Alle DMS-Einträge werden in einer hierarchischen Liste angezeigt. Zur Anzeige der Eigenschaften muß ein Eintrag angewählt werden.

Der DMS-Baum kann aus-/eingeklappt werden. Über “Rebuild”, kann der Baum mit den aktuellen Einträgen aufgebaut werden. Mit “Update” wird nur die aktuelle Ansicht aktualisiert..

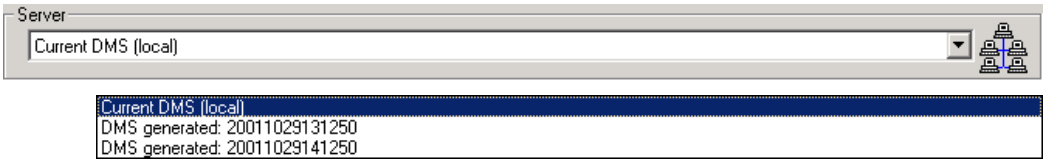
Wenn ein Eintrag angeklickt wird, werden die Eigenschaften angezeigt. Bei einem Doppelklick auf eine Valdiierung (VDB-Datei) oder durch Klick auf das Anwahlfeld wird das Zurückspeichern der Validierung angeboten. Bei Auswahl einer Dokumentendatei wird ein Vorschaufenster angezeigt. In diesem Fenster ist Zoom, Druck, Export und Kopie möglich.

Die Aktion hängt vom Eintragstyp ab: Dokumente werden in der Vorschau angezeigt, Validierungen werden im Dateisystem gespeichert.


Preview - DMS Preview of "Demonstration Substance" (83%) - Pages 9/10
Method Validation Pack 3.055.1206 © Agilent Technologies 2001
Agilent Technologies
Innovating the HP Way
Header of validation document
Precision/repeatability (Precision)
Compound: XY123456
Method: XY123456XHPLC-Method Date : 30.11.2001
X-axis : Inj number Y-Unit : %w/w
Comments:
Component: Impurity A
Default Planning Comment
Values
0,82 0,80
0,78 0,84
0,95 0,78
Characteristics Precision
Number of values n = 6
Mean value xm = 0,828
Standard deviation sj = 0,064
Relative standard deviation CV (%) = 7,727
Repeatability limit r = 0,233
Horwitz-Value RSDr(max)(%) = 2,757 (<RSD)
p-value = 2,571
Operator: Admin 30.11.2001 Page 9 of 38
Signature:
Method Validation Pack 3.055.1206 © Agilent Technologies 2001
Error of result = 0,067
Lower limit of confidence interval = 0,761
Upper limit of confidence interval = 0,896
Outlier test according to Dixon
Q-value for the smallest x-value = 0,000
Q-value for the largest x-value = 0,647
Table value Q = 0,560
Testing criteria:
If Q lower or Q upper > 0,560, then an outlier is detected.
If Q lower or Q upper <= 0,560, then no outlier is detected.
There is an upper outlier.
Neumann trend test
Test value W = 2,216
Table value = 0,890
There is no trend.
Default Execution Comment
Operator: Admin 30.11.2001 Page 10 of 38
Signature:
Method Validation Pack 3.055.1206 © Agilent Technologies 2001
Zoom
Copy
Export
Print
Close

Das DMS ist immer mit der aktuellen Validierung synchron, d.h. es wird dieselbe Datenbank angesprochen. Daher werden Sie bei der ersten Anwahl des DMS eine Verzögerung bemerken, da die Verbindung hergestellt werden muß.

Wenn Sie eine lokale DMS-Datenbank benutzen, so werden Sie bei DMS-Größe von 700MB aufgefordert, eine neue Datenbank anzulegen. Die alte DMS-Datenbank kann aber immer noch ausgewählt und abgefragt werden. Über die Combobox im DMS-Fenster können die vorhandenen lokalen Datenbanken ausgewählt werden. Sie können über den Eintrag “Current DMS” oder über die Anwahl einer Validierung im MVP-Fenster wieder zurück auf die aktuelle Datenbank gehen.


Server
Current DMS (local)
Current DMS (local)
DMS generated: 20011029131250
DMS generated: 20011029141250

DMS-Historie

Wenn Sie eine Validierung von einem Oracle-Server öffnen, so können Sie die Historie der Validierung anwählen. “History” öffnet ein Liste aller verfübaren Revisionen der Datei. Wenn Sie eine alte Revision anwählen, so wird diese geladen. Wenn Sie sie speichern, so wird sie zur aktuellen Revision der Historie.

Da die bisher aktuelle Validierungsversion als Version “n-1” weiter besteht, haben Sie natürlich keinen Datenverlust.

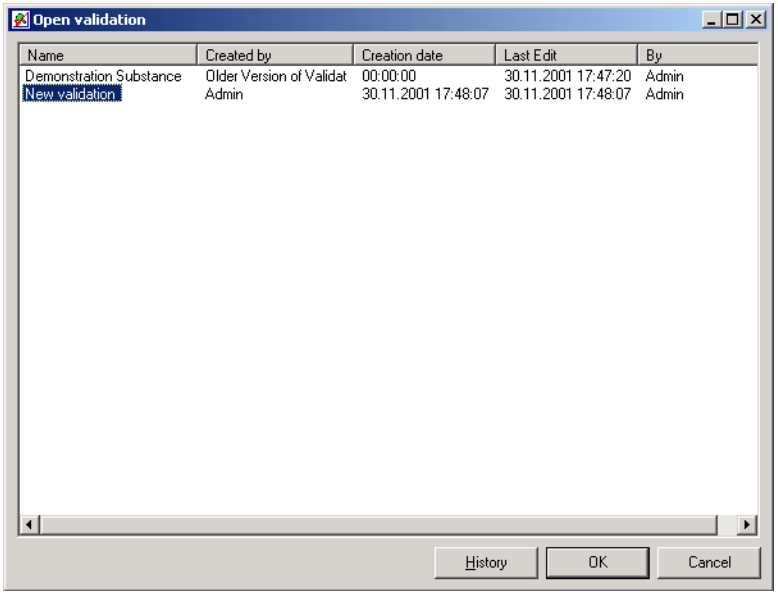


Abbildung 15 Validierungshistorie

Eine über “History” geladenen Validierung wird immer schreibgeschützt geöffnet, um versehentliche Änderungen zu verhindern.

4
Planung

Prüfpunkte und Validierungsumfang 60
Planung einer Validierung 63
Prüfpunkte 67
Konfigurationswerte 69
Ausgabeeinstellungen 90

Bei der Planung einer Validierung werden wichtige Grunddaten für diese Validierung festgesetzt, wie beispielsweise das Produkt, das verwendete Gerät, die Komponenten des Produkts und für jede Komponente die Prüfpunkte.

Prüfpunkte und Validierungsumfang

Eine Validierung setzt sich aus unterschiedlichen Prüfpunkten zusammen (oft auch als Validierungselemente oder Validierungsparameter bezeichnet; die Ergebnisse werden manchmal auch als Verfahrenskenndaten bezeichnet).

Eine “Prüfpunkt” ist der Schlüsselbegriff in MVP. Ein Prüfpunkt definiert eine Menge von Versuchen (typischerweise zumindest 6 Läufe), die ausgeführt werden, um die Ergebnisse für die Berechnung einer speziellen Anforderungen zu erhalten. Diese Ergebnisse erlauben den Nachweis, daß eine spezielle Anforderung mit der aktuellen analytischen Method erfüllt ist. Typischerweise müssen verschiedene Prüfpunkte für eine Komponente berechnet werden, um alle wesentlichen Anforderungen an die analytische Methodenvalidierung nachzuweisen. Die Anwendbarkeit der Prüfpunkte auf eine bestimmte Komponente wird in verschiedenen Richtlinien definiert und hängt insbesondere auch vom Typ der Komponente ab (Haupt-, Neben-, Spurenkomponente etc.).

Verschiedene Begriffe werden im Rahmen der Prüfpunkte verwendet. Es folgt eine Zusammenstellung:

Genauigkeit	umfasst systematische und zufällige Abweichungen, wird quantitativ oft als Mess- oder Ergebnisunsicherheit angegeben
Richtigkeit	nur systematische Abweichungen, basiert auf dem Vergleich mit einer Referenz (Referenzprobe, Referenzverfahren), bei Konventionsverfahren der als richtig vereinbarte Wert
Präzision	nur zufällige Abweichungen, kann als Standardabweichung angegeben werden
Wiederholpräzision	Laborintern: ein Bearbeiter an einem Gerät in kurzen Zeitabständen, kann als Wiederholstandardabweichung oder Wiederholgrenze angegeben werden
Zwischenpräzision	zwischen Wiederhol- und Vergleichsbedingungen, auch als laborinterne Vergleichsbedingungen bezeichnet
Vergleichspräzision	Labor zu Labor: Ringversuchsbedingungen, kann als Vergleichsstandardabweichung oder Vergleichsgrenze angegeben werden

Kalibrierfunktion	Zusammenhang Signal / Konzentration, z.B. erster, zweiter oder dritterOrdnung, ungewichtet oder gewichtet, Grund- oder Matrixkalibrierung
linearity	linearer Zusammenhang zwischen Signal und Konzentration
Arbeitsbereich	mit akzeptabler Genauigkeit abgedeckter Konzentrationsbereich, an dessen Enden idealerweise Varianzenhomogenität nachweisbar ist
Wiederfindungsrate	Aussage über Verluste durch Probenvorbereitungsschritte oder Matrixeinfluss, wenn konzentrationsabhängig, ist die Wiederfindungsfunktion zu ermitteln
Spezifität, Selektivität	Störungen durch Begleitstoffe ausschließen
Robustheit	Störungen durch veränderte Parameter erkennen
Stabilität	Proben und Kalibriersubstanzen und deren Lösungen, meist im Rahmen der Robustheit geprüft
Nachweisgrenze	kleinste nachweisbare Menge
Bestimmungsgrenze	kleinste quantifizierbare Menge

Bei vielen Prüfpunkten gibt es mehrere Möglichkeiten der Betrachtung und Zuordnung. So kann beispielsweise eine Analytadsorption an der Probenmatrix die Prüfpunkte Richtigkeit, Spezifität, Kalibrierfunktion, Wiederfindung und Bestimmungsgrenze tangieren, so dass es letztlich Nebensache ist, unter welchem Prüfpunkt das Thema abgehandelt wird.

Um den Validierungsaufwand (insbesondere bei der Produktanalytik) sinnvoll zu bemessen, ist auch die folgende Tabelle der ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use) hilfreich:

Tabelle 1 ICH - Aufwandsabschätzung

Zweck der analytischen Untersuchung	Identität	Reinheit (purity)	Reinheit (purity)	Gehalt (assay)
	qualitativ ja/nein	quantitativ Grenzwerte	Spuren qualitativ	quantitativ Gehalt
Prüfpunkte ⇩				
Richtigkeit (Accuracy)	-	+	-	+
Präzision (Precision)				
Wiederholpräzision (repeatability)	-	+	-	+
Zwischenpräzision (intermediate precision)	-	+ (1)	-	+ (1)
Vergleichpräzision (reproducibility)	-	- (3)	-	- (3)
Spezifität (Specificity) (2)	+	+	+	+ (2)
Nachweisgrenze (Detection Limit)	-	- (3)	+	-
Bestimmungsgrenze (Quantitation Limit)	-	+	-	-
Linearität (Linearity)	-	+	-	+
Arbeitsbereich (Range)	-	+	-	+

- In der Regel nicht erforderlich

\+ In der Regel erforderlich

(1) Sobald die Vergleichpräzision ermittelt wird, kann die Zwischenpräzision entfallen

(2) Mangelhafte Spezifität eines Verfahrens kann durch andere Analysenverfahren kompensiert werden

(3) Kann im Einzelfall erforderlich sein

Robustheit kann in fortgeschrittener Entwicklungsphase geprüft werden.

Planung einer Validierung

Hinweis Die Planung einer Validierung erfordert zumindest Planungsrecht.

Neue Validierung

Legen Sie dazu über das Datei-Menü eine neue Validierung an. Fügen Sie dieser dann Komponenten hinzu und definieren Sie dann für diese Komponenten den Prüfpunktumfang.

Prüfpunkte können mehrfach verwendet werden, sodaß Sie zum Beispiel zwei Präzisionen (eine Systempräzision und eine Methodenpräzision) anlegen können. Die Namen der Prüfpunkte können in der hierarchischen Übersicht geändert werden. Klicken Sie hierzu bitte zweimal langsam auf den entsprechenden Namenseintrag. Die geänderten Namenseinträge werden nicht in die Prüfpunktreports, sondern nur in das Inhaltsverzeichnis der Validierung übernommen.

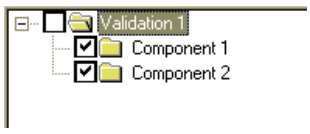
METHOD VALIDATION PACK bietet Ihnen bei den Prüfpunktumfängen eine Reihe von vordefinierten Zusammenstellungen an. Diese können Sie auswählen oder aber einen benutzerdefinierten Umfang eingeben.

Die Prüfpunkte müssen dann im Detail geplant werden; dies beinhaltet die (eventuelle) Auswahl eines Unterverfahrens eines Prüfpunktes, die Eingabe von Kopfdaten, der Anzahl der Meßwerte und Dimensionen.

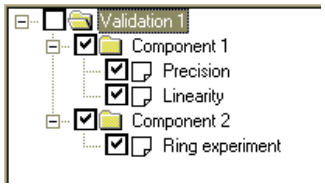
Beispiel: Eine Validierung im METHOD VALIDATION PACK besteht aus Komponenten und Prüfpunkten.

Komponenten und Compounds

Eine Komponente ist ähnlich zu einer ChemStation *Compound*, kann jedoch mehr. Eine übliche Validierung könnte folgendermaßen aufgesetzt werden:



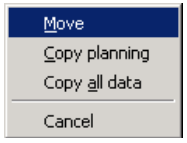
Sie können nun Prüfpunkte zu den Komponenten hinzufügen...



und die Planung durch Ausfüllen der Planungsdialoge vervollständigen. Details des Hinzufügens von Komponenten und der Planung finden Sie unter "Planung einer Validierung" auf Seite 63.

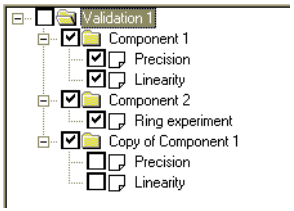
Nun werden Daten eingegeben (entweder manuell bei Nicht-Agilent-Fremdsystemen oder Systemen, die nicht PC-gestützt arbeiten; durch den Dateimport oder per Study-Import, siehe unten) und Grafiken und Reports können erzeugt werden.

Nach der Vervollständigung der Dateneingabe für die initiale Validierung und Reporterzeugung finden Sie eventuell die Ergebisse nicht zufriedenstellend. Um den Grund für die nicht zufriedenstellenden Ergebnisse festzustellen (dieser kann in der Methode oder der Planung liegen), wollen Sie nun einige Vergleiche durchführen, z.B. Präzision und Linearität mit Mehr Datenprüfen. Dazu können Sie eine Kopie von Komponente 1 anlegen, indem Sie die Komponente auf die "Validation 1"-Zeile ziehen. MVP fragt Sie dann, ob Sie die Komponente verschieben, die Planung kopieren oder aber eine vollständige Kopie (inkl. der Meßdaten) machen wollen:

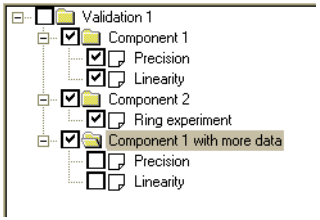


Um einen Vergleich mit mehr Daten durchzuführen, wählen Sie bitte "Copy planning".

MVP erzeugt eine neue Komponente "Copy of component 1":

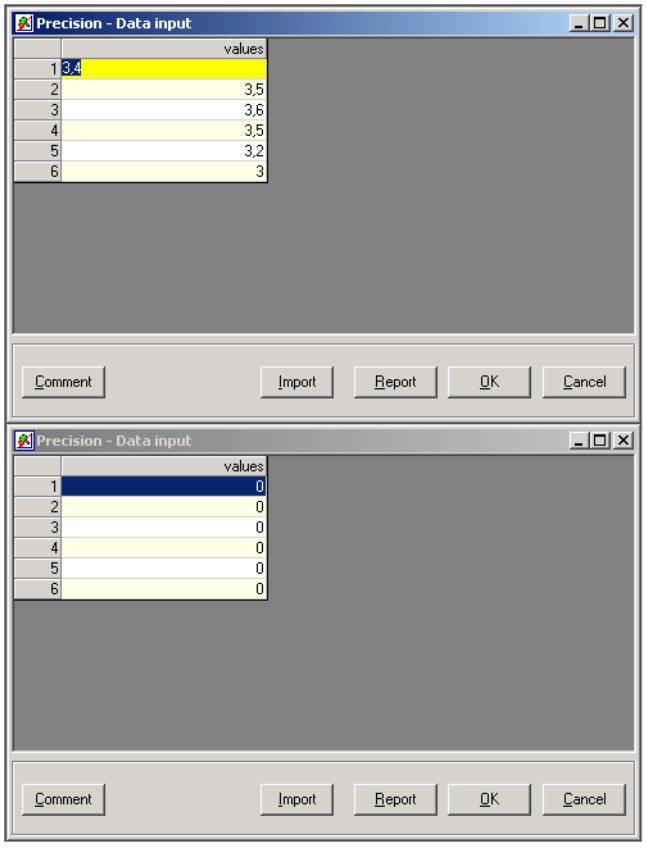


Sie können alle Einträge in der hierarchischen Liste genau wie im Microsoft Windows Explorer umbennen, d.h. klicken Sie auf einen Eintrag und der Editmodus wird aktiviert, Sie können den Eintrag umbenennen.



Rufen Sie nun die Planungsdialoge der “Component 1 with more data” Prüfpunkte auf und passen Sie die Werteanzahl an (e.g. 8).

Vorausgesetzt Sie haben Ihre Daten bereits in der Präzision von Komponente 1 eingegeben, so können Sie nun beide Datenfenster öffnen und die Daten kopieren:



Sie können die Daten per Clipboard oder über Ziehen mit der Maus kopieren. Zum Ziehen der Daten selektieren Sie die Quelldaten (wichtig: bei einer mehrzeiligen Auswahl müssen Sie die Maustaste außerhalb der Zellen loslassen).

Nun bewegen Sie die Auswahl mit der rechten Maustaste während Sie die Shift-Taste der Tastatur gedrückt halten. Lassen Sie die Maustaste auf der ersten Zelle des Zielbereichs los. MVP kopiert alle Daten.

Sie können jetzt zusätzliche Werte in das Datengrid eingeben, um die Präzisiondaten von “Component 1 with more data” zu komplettieren. Sie können dann die Reports für beide Prüfpunkte und/oder Komponenten erzeugen, um die Ergebnisse zu vergleichen.

Dies ist der Grund, warum MVP nicht den Terminus Compound sondern Komponente benutzt. Eine Komponente ist mehr als eine analytische Komponente. Der Vorteil des Komponentenprinzips ist die Möglichkeit, Ihre Methodenvalidierungsexperimente und -ergebnisse zu prüfen und zu verbessern bei voller Nachvollziehbarkeit und Datenintegrität.

Eine andere Anwendung der “intelligenten Kopie” von MVP ist die Umsortierung der Reihenfolge. Dies geschieht genau wie das Kopieren einer Komponente. Wählen Sie Prüfpunkte und/oder Komponenten aus und bewegen Sie auf ein anderes Element der Validierung. Sie können auch Daten zwischen Validierungen kopieren oder bewegen und damit Gesamtvalidierungen aus einfachen Einzelvalidierungen erzeugen.

Prüfpunkte

Ein Prüfpunkt ist die Implementation einer Berechnungsmethode in MVP. Er enthält die Planung (Festlegung der Datenstruktur), die Daten selbst (entweder manuell eingegeben oder automatisch importiert) und einige Optionen (z.B. grafische Einstellungen).

Die folgenden Prüfpunkte werden von MVP unterstützt:

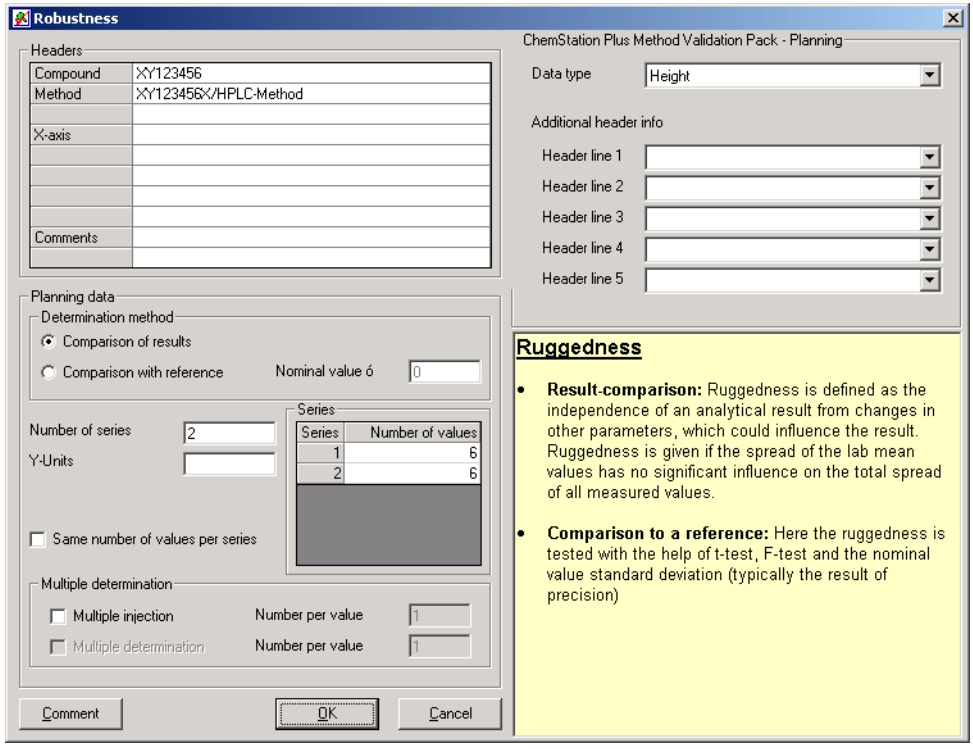
- Präzision
- Robustheit
- Methodenfähigkeit
- Linearität
- Kalibrierfunktion
- Nachweis- und Bestimmungsgrenze
- Richtigkeit
- Selectivität/Spezifität
- Ringversuch

Einige dieser Prüfpunkte enthalten in Übereinstimmung mit den verschiedenen Anforderungen von ICH, USP und anderen regulativen Richtlinien mehrere Berechnungsverfahren /z.B. Richtigkeit). Der Planungsdialog eines Prüfpunktes zeigt sowohl die zusätzlichen Einstellungen der MVP Integration, als auch eine kurze Hilfe für die Auswahl des richtigen Berechnungsverfahrens an.

Abhängig vom Prüfpunkt können Sie die Datenstruktur wie folgt definieren:

- Anzahl der Datenpunkte (Proben)
- Definition des Berechnungsverdahrens (wo vorhanden)
- Auswahl der Mehrfachinjektionen (z.B. um ein gemitteltes Ergebnis von zwei oder mehr Läufen je Datenpunkt zu benutzen) und/oder (wenn anwendbar)
- Einheit der Daten
- Kopfdaten zu Informationszwecken
- Zusätzliche Daten (Sollwerte etc.)

Einige Prüfpunkte haben eine komplexere Struktur. Ringversuch, Robustheit und Methodenfähigkeit benutzen mehr als eine Datenspalte (Laborspalte, Serie) für die Dateneingabe. Daher müssen Sie die Anzahl der Werte je Spalte definieren.



Nach erfolgter Definition der Prüfpunkte können Sie die Daten eingeben (siehe oben) oder aber MVP für den Datentransfer mit Chemstation/ChemStore vorbereiten (siehe unten).

Konfigurationswerte

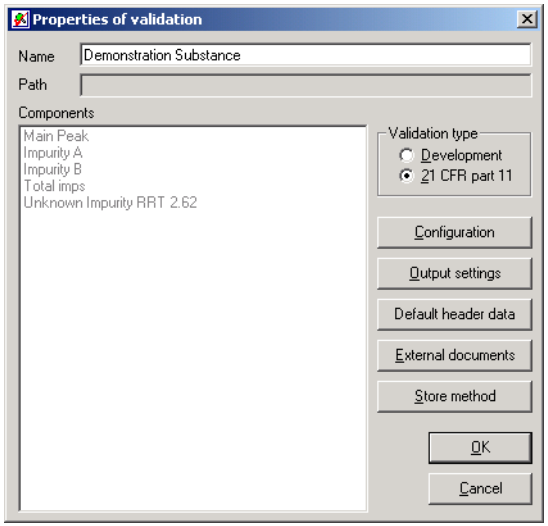


Abbildung 16 Eigenschaften einer Validierung

Beim Erstellen einer neuen Validierung werden für die Konfigurationswerte und Ausgabeeinstellungen der Validierung die Voreinstellungs- und Ausgabeformate für neue Validierungen benutzt. Diese Einstellungen können global nur vom Administrator geändert werden. Auf der Validierungsebene können von einem Benutzer mit Konfigurationsrecht (erweitertes Planungsrecht) diese Werte für die jeweilige Validierung geändert werden (siehe Kapitel 6: Konfiguration).

Um die aktuell gültigen Werte anzuzeigen, kann ein Komponenten- oder Gesamtreport generiert werden. Dieser listet auf seiner letzten Seite alle konfigurierten Werte auf.

Externe Dokumente

Sie können eine Liste von externen Dokumenten definieren, die dann zusammen mit Ihrer Validierung gedruckt werden. Die Anhänge haben den selben Kopf- und Fußbereich wie die Validierung und sind in die Seitenumerierung einbezogen.

Somit ist die gesamt wichtige Information (Daten, SOPs, Methodenbeschreibung, Grafiken, Berechnungen und Reports) in einem einzigen Dokument enthalten.

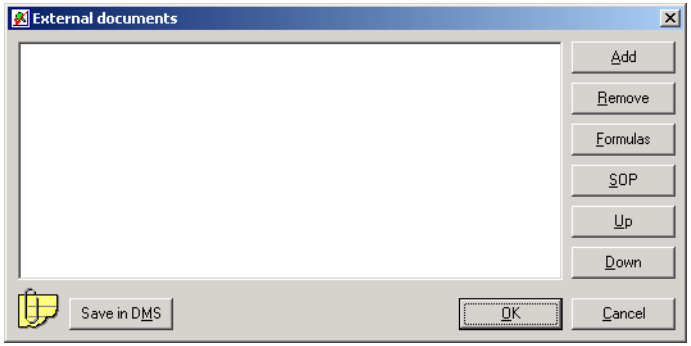


Abbildung 17 Externe Dokumente

Speichern der Methode

Mit dieser Funktion können Sie eine Methodenbeschreibungsdatei in das DMS zu Archivierungs- und Dokumentationszwecken aufnehmen Es wird empfohlen, die vollständige Beschreibung der entwickelten Methode vor Beginn der Validierung zu speichern Wenn die Methode aus mehreren Dateien besteht, so sollten Sie zuvor ein Archiv erzeugen und dieses speichern.

Hinweis Wenn Sie die analytische Methode der ChemStation Plus Datenaufnahme als Textdatei speichern wollen, so benutzen Sie das ChemStation “print Method” Kommando. Für Details siehe ChemStation Onlinehilfe und ChemStation Handbuch.

Validierungstyp

Sie können zwischen einer “Entwicklungs”- und einer “21 CFR Part 11”-Validierung wählen.

Eine Entwicklungsvalidierung ist weniger strikt in Bezug auf Sicherheitssettings, d.h. es werden weniger DMS-Einträge geschrieben und der Audit-Level kann tiefer als “Alles” gesetzt werden.

Eine Part 11 Validierung erfüllt die Anforderungen 21 CFR Part 11, d.h. der Audit-Level ist “Alles” und alle wichtigen Schritte der Valdierung werden im DMS revisioniert (Validierungsdaten, Gesamt- und Komponentenreport sowie MVS-Dateien).

Sie können eine Part 11 Valdierung zu einer Entwicklungsvalidierung herabstufen, jedoch nicht umgekehrt.

Die finale Validierung einer Methode muß immer im Part 11 Modus durchgeführt werden. Dasselbe gilt für Arbeit in regulierten Umgebungen.

Prüfpunkte

Im folgenden werden die angebotenen Prüfpunkte beschrieben. Die mathematischen Verfahren und verwendeten Formeln können im Anhang B nachgelesen werden.

Präzision

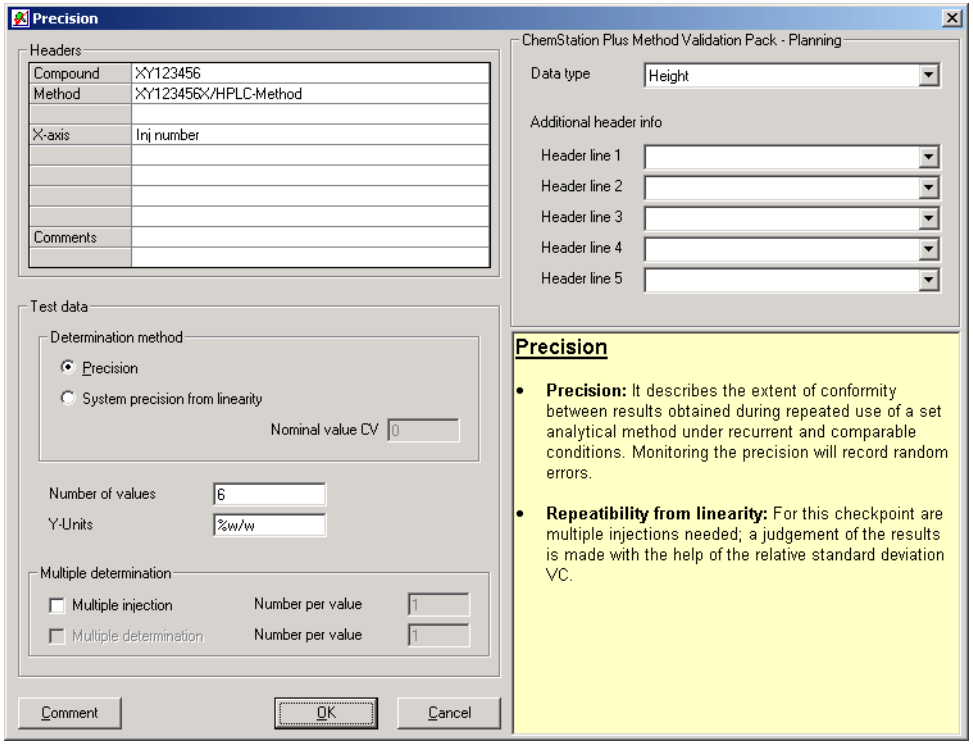


Abbildung 18 Planung der Präzision

Präzision ist ein qualitativer Begriff und beschreibt das Ausmaß an Übereinstimmung zwischen Ergebnissen, wie sie bei wiederholter Anwendung einer festgelegten Analysenmethode unter Wiederhol- bzw. Vergleichsbedingungen gewonnen werden. Durch Überwachung der Präzision werden zufällige Fehler erfaßt. Als quantitatives Maß für die Präzision werden normalerweise die Wiederhol- bzw. Vergleichsgrenze (eventuell der kritische Wiederhol- bzw. Vergleichsdifferenzbetrag) angegeben. Genauigkeit ist die qualitative Bezeichnung für das Ausmaß der Annäherung von Analyseergebnissen an den Erwartungswert oder den richtigen Wert. Die Genauigkeit wird beeinflußt vom systematischen Fehler und vom zufälligen Fehler eines Meßergebnisses. Als quantitatives Maß für die Genauigkeit wird der unter Wiederhol- bzw. Vergleichsbedingungen ermittelte Vertrauensbereich angegeben.

Die Präzision kann entweder als eigentliche Präzision oder als Wiederholbarkeit aus der Linearität geplant werden.

In beiden Fällen kann der Sollwert des Variationskoeffizienten eingegeben werden.

Die Präzision kann mit Mehrfachinjektionen durchgeführt werden.

Robustheit

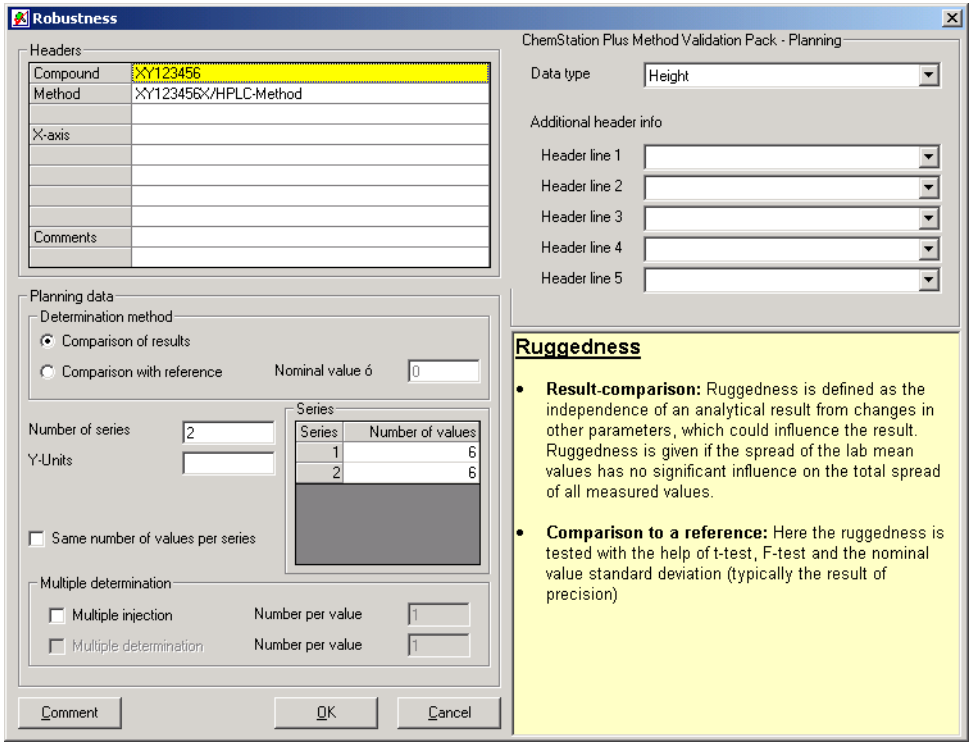


Abbildung 19 Ruggedness/Robustness planning

Unter Robustheit wird die Unabhängigkeit eines Analysenergebnisses von Änderungen der Einflußparameter (z. B. Alterung von Trennsäulen) verstanden. Geringe Störanfälligkeit oder ausreichende “Robustheit” einer Analysenmethode ist die Voraussetzung dafür, daß sie auf andere Laboratorien übertragbar und jederzeit durchführbar ist. Zur Störanfälligkeit einer Analysenmethode können z. B. folgende Faktoren beitragen:

- personenabhängige Faktoren
- Geräteausstattung
- Geräteeinstellung
- Alterung und Qualitätsschwankungen von Trennmaterial, Detektoren
- Qualitätsschwankungen der Reagenzien
- Stabilität von Proben- und/oder Kalibrierlösungen

Um eine “gute Qualität” der Robustheitsexperimente zu erhalten, sollten Sie zuerst eine Beurteilung der relevanten Einflußfaktoren vornehmen. Wenn Sie beispielsweise über kein klimatisiertes Labor und keinen TCC verfügen und außerdem in der der Nähe von GCs arbeiten, so sollten Sie Ihre Separation bei verschiedenen Temperaturen prüfen.

Nachdem Sie diese kritischen Faktoren und Änderungen herausgearbeitet haben, können Sie Ihre Planung der Prüfpunkte beginnen und die Versuche starten.

Bemerkung: Nach der erfolgreichen Validierung Ihrer Methode und dem erfolgten Transfer in die Routine sollten Sie die durch die Robustheitstests bekannten potentiellen Fehlermöglichkeiten täglich überwachen. Ein einfacher Weg wäre die Überprüfung dieser Faktoren durch Suitability Test in der Routine und die Anfertigung von täglichen oder wöchentlichen Reports.

Vergleichsstandardabweichung

Die Vergleichsstandardabweichung beschreibt das Ausmaß der zufälligen Abweichung von Prüfergebnissen, die an ein und derselben Probe unter verschiedenen Bedingungen (verschiedene Meßgeräte, verschiedene Labors, verschiedene Prüfer, verschiedene Zeiten) mit demselben Verfahren erwartet werden können. Zur Ermittlung der Vergleichsstandardabweichung sind die Ergebnisse von mindestens zwei Prüfern aus mindestens zwei Laboratorien heranzuziehen. Zwei Laboratorien können auch zwei Meßplätze innerhalb derselben Abteilung sein. Die Proben sind von jedem Prüfer mindestens sechsmal unter Wiederholbedingungen zu analysieren.

Viele Gründe für Fehlfunktionen können durch Standardisierung oder präzisere Beschreibung der Arbeitsprozeduren elimiert werden. Als Maß für die Robustheit wird die Vergleichsstandardabweichung berechnet und ausgegeben.

Die Robustheit einer Analysenmethode ist dann gegeben, wenn die Streuung der Labormittelwerte keinen signifikanten Beitrag zur Gesamtstreuung aller Meßwerte liefert.

Vereinfachte Robustheit

Die Robustheit sollte prinzipiell die Verläßlichkeit einer Analyse hinsichtlich den Einfluß äußerer Parameter darstellen. Angemessene Robustheitstests beinhalten das Durchführen einer Reihe von Analysen über einen bestimmten Zeitraum, dem Einfluß der Zusammensetzung der mobilen Phase einschließlich pH-Abweichungen, unterschiedliche Säulen, Temperaturen und Flußraten. Eine robuste Methode zeichnet sich dadurch aus, daß durch Änderungen dieser Parameter in einem angemessenen Bereich kein signifikanter Einfluß auf das Meßergebnis resultiert.

Im Rahmen der statistischen Überprüfung kann der F- und t-Test Anwendung finden. Desweiteren können die Ergebnisse mit einem vorgegebenen Sollwert für die Streuung nach dem Kriterium verglichen werden. Typischerweise wird als Sollwert die Streuung aus dem Ergebnis der Präzision übernommen.

Jedoch ist prinzipiell die praktische Bedeutung für das Ergebnis wichtiger als der numerische Vergleich. Dies gilt insbesondere bei Methoden zur Quantifizierung von Mengen in der Nähe der Bestimmungsgrenze.

Die Stabilität des Verfahrens hinsichtlich unterschiedlicher Bearbeiter, unterschiedlicher Meßgeräte über einen längeren Zeitraum wird im Rahmen der „Intermediate Precision“ belegt.

Methodenfähigkeit

Hinweis Dies ist kein Pharma-Testkriterium und wird vor allem in Behörden- und Screening-Labors verwendet.

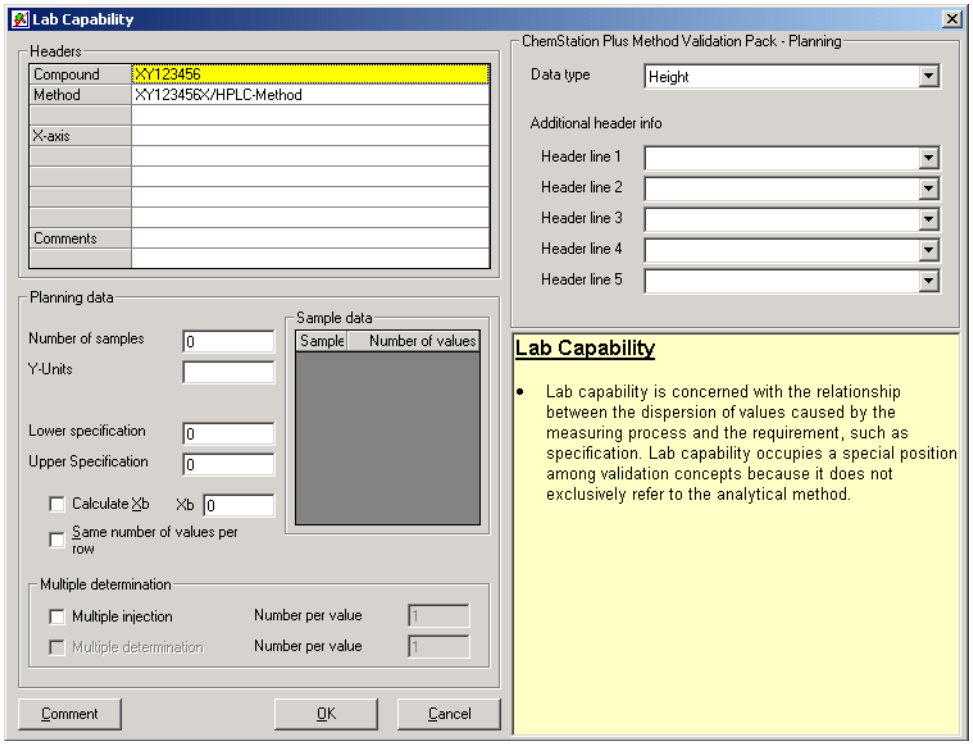


Abbildung 20 Planung Methodenfähigkeit

Für eine sichere Bewertung der Prozeßfähigkeit (vergleiche DIN 55350 Teile 33 und 11) ist die Kenntnis der Methodenfähigkeit unerläßlich. Die Methodenfähigkeit gibt Aufschluß über die Beziehung der durch den Meßvorgang verursachten Streuung der Meßwerte zu einer Forderung (z.B. Spezifikation). Sie nimmt eine Sonderstellung unter den Begriffen der Validierung ein, da sie keine ausschließlich auf die Analysenmethode bezogene Eigenschaft darstellt.

Methodenfähigkeitsindex Cm

$$Cm = (OSG - USG)/6sst$$

Korrigierter Methodenfähigkeitsindex Cmk

$$Cmk = min(OSG - Xb, Xb - USG)/3sst$$

oder

$$Cmk = amount(SG - Xb)/3\text{sst}$$

Lab Performance Index Pm

$$Pm = (OSG - USG)/6\text{slt}$$

Korrigierter Lab performance IndexPmk

$$Pmk = min(OSG - Xb, Xb - USG)/3\text{s}$$

oder

$$Pmk = amount(SG - Xb)/3\text{slt}$$

Impact Index

$$Imp = 1/\text{Pm} \cdot 100\%$$

Dieser Index ist der Kehrwert des Methodeneffektivitätsindex.

Es bedeuten:

OSG = obere Spezifikationsgrenze

USG = untere Spezifikationsgrenze

sst = Kurzzeitstandardabweichung (short term standarddeviation)

Xb = Bezugswert für den Merkmalswert, z.B.

analytisch erhaltener Wert an einer als typisch eingestuften Probe,

Mittelwert aus mehreren Ergebnissen, die an mehreren Proben aus der Qualitätsprüfung erhalten wurden,

vom Produzenten geplanter Wert für das Prüfmerkmal im Produkt.

Die Methodenfähigkeit kann mit Mehrfachinjektionen durchgeführt werden.

Linearität

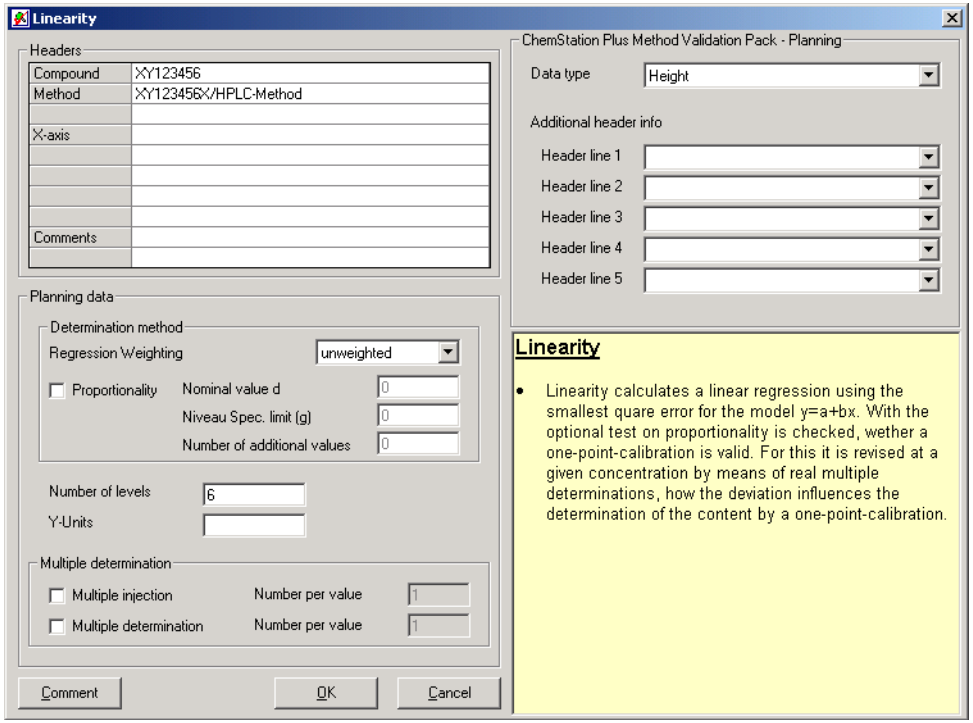


Abbildung 21 Linearitätsplanung

Bei der Linearität wird eine lineare Regression nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate für das Modell y=a+bx berechnet.

Die Linearität kann mit Mehrfachinjektionen und Mehrfachbestimmungen durchgeführt werden.

Gewichtung

Außerdem kann eine 1/x oder $1/x^2$ Gewichtung gewählt werden.

Proportionalität

Zusätzlich kann die Proportionalität berechnet werden. Dazu wird ein Niveau bestimmt, auf dem weitere Meßwerte eingegeben werden können.

Kalibrierfunktion

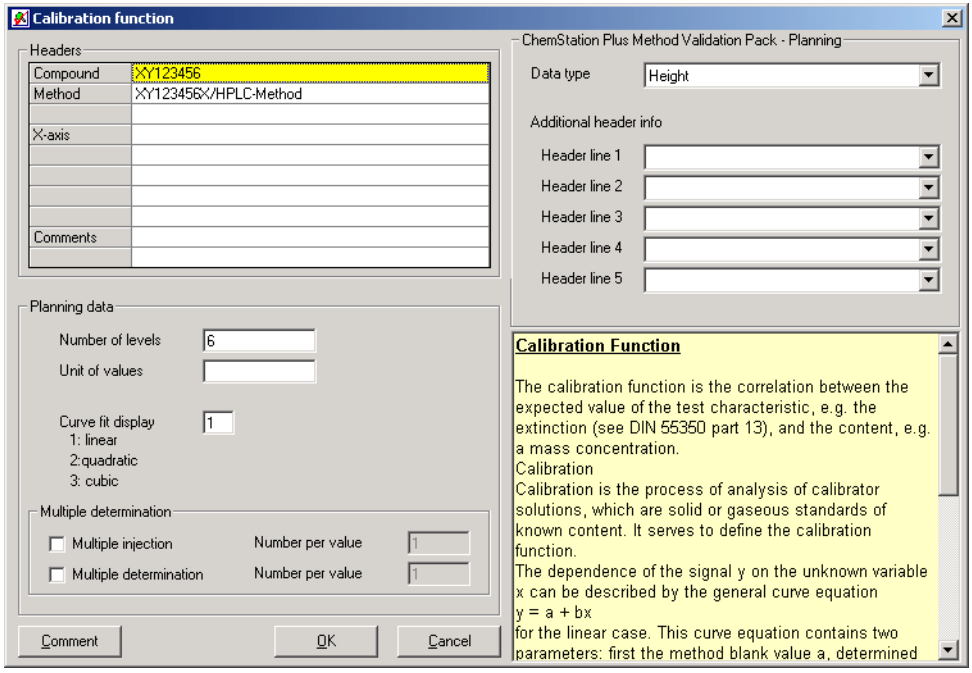

Calibration function
Headers
Compound
XY123456
Method
XY123456X/HPLC-Method
X-axis
Comments
ChemStation Plus Method Validation Pack - Planning
Data type
Height
Additional header info
Header line 1
Header line 2
Header line 3
Header line 4
Header line 5
Planning data
Number of levels
6
Unit of values
Curve fit display
1
1: linear
2:quadratic
3: cubic
Multiple determination
Multiple injection
Number per value
Multiple determination
Number per value
Calibration Function
The calibration function is the correlation between the expected value of the test characteristic, e.g. the extinction (see DIN 55350 part 13), and the content, e.g. a mass concentration.
Calibration
Calibration is the process of analysis of calibrator solutions, which are solid or gaseous standards of known content. It serves to define the calibration function.
The dependence of the signal y on the unknown variable x can be described by the general curve equation
y = a + bx
for the linear case. This curve equation contains two parameters: first the method blank value a, determined
Comment
OK
Cancel

Abbildung 22 Planung Kalibrierfunktion

Die Kalibrierfunktion ist der funktionale Zusammenhang zwischen dem Erwartungswert der Meßgröße, z. B. der Extinktion (DIN 55350 Teil 13) und dem Gehalt, z. B. einer Massenkonzentration.

Kalibrierung

Unter Kalibrierung versteht man die Analyse von Kalibrierlösungen, festen oder gasförmigen Standards mit als bekannt vorausgesetzten Gehalten zur Ermittlung der Kalibrierfunktion.

Die Abhängigkeit des Signals y von der unabhängigen Variablen x läßt sich durch die allgemeine Geradengleichung

$$y = a + bx$$

beschreiben. Diese Geradengleichung enthält zwei Parameter: den durch die verwendete Meßmethode bedingten Methoden-Leerwert a als Ordinatenabschnitt und die durch die Steigung der Geraden definierte Empfindlichkeit b. Die Werte für a und b müssen durch eine Kalibrierung ermittelt werden.

Neben der linearen Funktion wird zusätzlich eine Kalibrierkurve 2. Grades angepaßt, die im allgemeinen zu einer Reduzierung der Restvarianz führt. Linearität ist dann gegeben, wenn sich die Verringerung der Restvarianz auf Basis eines F-Tests als nicht signifikant erweist.

Die Kalibrierfunktion kann mit Mehrfachinjektionen und Mehrfachbestimmungen durchgeführt werden.

Es kann außerdem gewählt werden, was der maximale Grad der Regressionsgrafik sein soll. Standard ist Grad 1, d.h. die lineare Ausgleichsgerade, maximal Grad 3 (kubische Ausgleichskurve).

Nachweis- und Bestimmungsgrenze

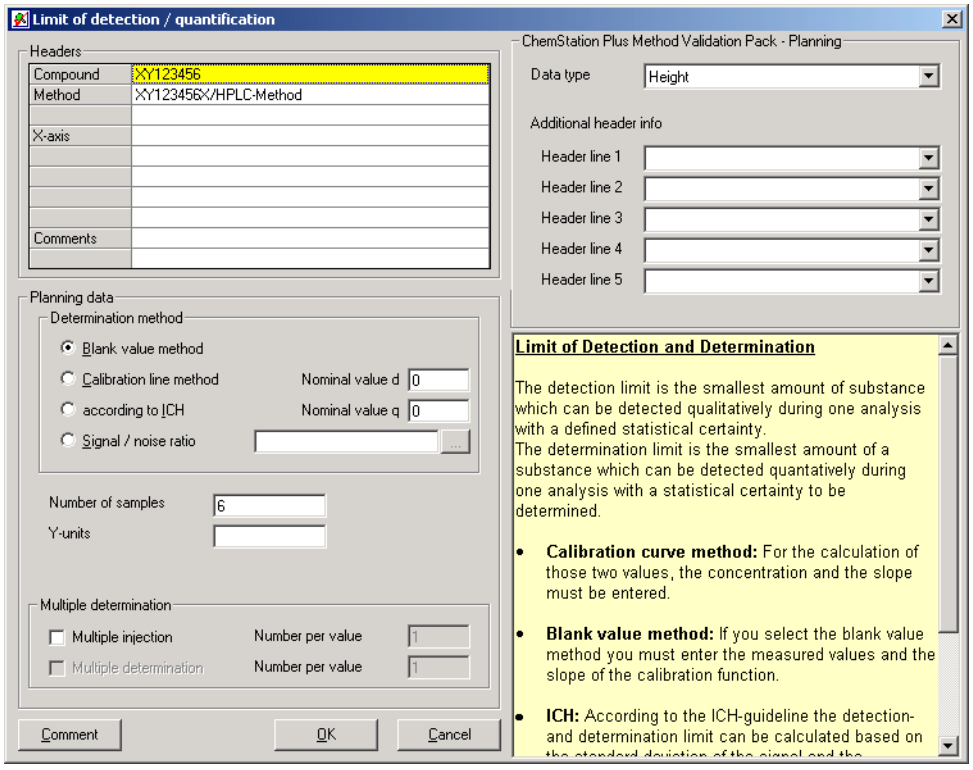

Limit of detection / quantification
Headers
Compound
XY123456
Method
XY123456X/HPLC-Method
X-axis
Comments
ChemStation Plus Method Validation Pack - Planning
Data type
Height
Additional header info
Header line 1
Header line 2
Header line 3
Header line 4
Header line 5
Planning data
Determination method
Blank value method
Calibration line method
Nominal value d
0
according to ICH
Nominal value q
0
Signal / noise ratio
Number of samples
6
Y-units
Multiple determination
Multiple injection
Number per value
1
Multiple determination
Number per value
1
Comment
OK
Cancel
Limit of Detection and Determination
The detection limit is the smallest amount of substance which can be detected qualitatively during one analysis with a defined statistical certainty.
The determination limit is the smallest amount of a substance which can be detected quantatively during one analysis with a statistical certainty to be determined.
Calibration curve method: For the calculation of those two values, the concentration and the slope must be entered.
Blank value method: If you select the blank value method you must enter the measured values and the slope of the calibration function.
ICH: According to the ICH-guideline the detection- and determination limit can be calculated based on

Abbildung 23 Planung Nachweis- und Bestimmungsgrenze

Die Nachweisgrenze (E. detection limit) ist der kleinste, mit einer festzulegenden statistischen Wahrscheinlichkeit erkennbare Gehalt eines Stoffes, der bei einmaliger Analyse qualitativ nachgewiesen werden kann.

Die Bestimmungsgrenze ist der kleinste, mit einer festzulegenden statistischen Wahrscheinlichkeit erkennbare Gehalt eines Stoffes, der bei einmaliger Analyse quantitativ nachgewiesen werden kann. Die Bestimmungsgrenze liegt naturgemäß oberhalb der Nachweisgrenze. Zur Berechnung der Bestimmungsgrenze benötigt man die relative Ergebnisunsicherheit. Zur Berechnung der Nachweis- und Bestimmungsgrenze dient sowohl die Standardabweichung der Leerwerte (Leerwertmethode), als auch die Reststandardabweichung der Regressionsdaten (Kalibrierkurvenmethode).

Bei vielen praktischen Anwendungen ist nur eine der beiden Methoden anwendbar. Beide Methoden sind in Bezug auf die Nachweisgrenze jedoch annähernd gleichwertig.

Zur Ermittlung der Bestimmungsgrenze ist die Kalibrierkurvenmethode geeignet.

Optionen

Als Bestimmungsverfahren sind alternativ das Kalibrierkurvenverfahren oder das Leerwertverfahren anwählbar. Wird das Kalibrierkurvenverfahren gewählt, so müssen bei der Ausführung die Konzentration und die Meßwerte eingegeben werden. Wird das Leerwertverfahren gewählt, so müssen bei der Ausführung die Meßwerte und das Steigungsmaß der Kalibrierfunktion eingegeben werden.

ICH

Außerdem kann das Berechnungsverfahren nach ICH eingesetzt werden

S/N-Verhältnis

Beim Signal-/Rausch-Verhältnis werden keine Berechnungen durchgeführt, sondern es kann der Pfadname eines Chromatogramms spezifiert werden. Dieses wird dann beim Prüfpunktreport importiert und dargestellt.

Grafikformate

Als Importformate stehen die Formate

- BMP (Microsoft Windows Bitmap)
- WMF (Microsoft Windows Metafile)

zur Verfügung.

Richtigkeit

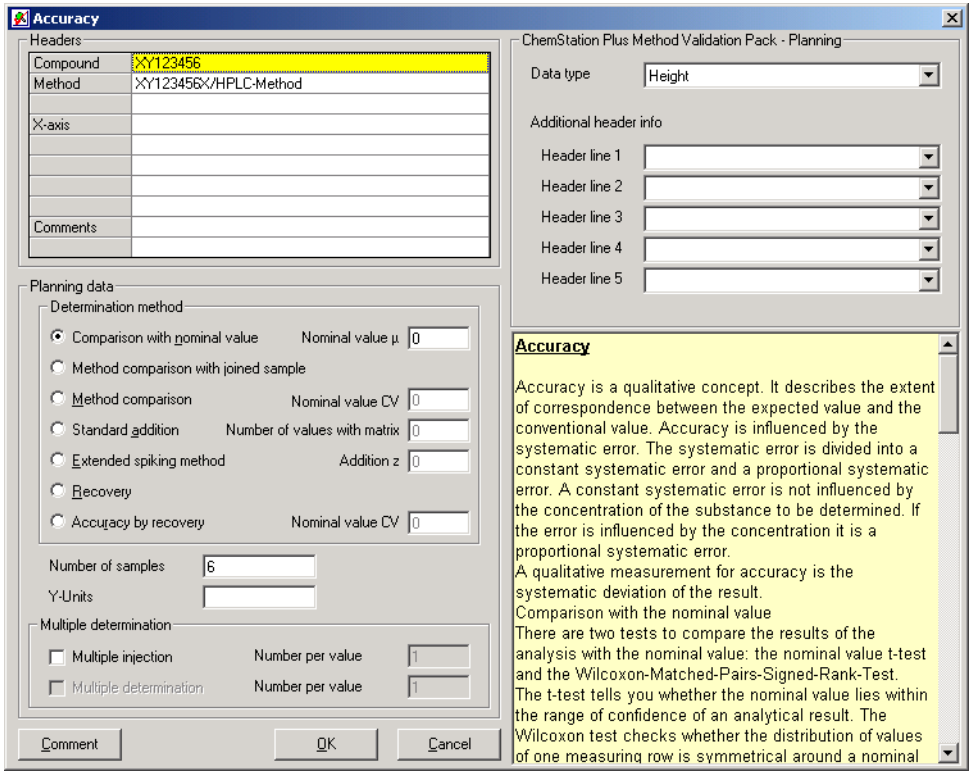

Accuracy
Headers
Compound
XY123456
Method
XY123456X/HPLC-Method
X-axis
Comments
ChemStation Plus Method Validation Pack - Planning
Data type
Height
Additional header info
Header line 1
Header line 2
Header line 3
Header line 4
Header line 5
Planning data
Determination method
Comparison with nominal value
Nominal value µ
Method comparison with joined sample
Method comparison
Nominal value CV
Standard addition
Number of values with matrix
Extended spiking method
Addition z
Recovery
Accuracy by recovery
Nominal value CV
Number of samples
6
Y-Units
Multiple determination
Multiple injection
Number per value
Multiple determination
Number per value
Accuracy
Accuracy is a qualitative concept. It describes the extent of correspondence between the expected value and the conventional value. Accuracy is influenced by the systematic error. The systematic error is divided into a constant systematic error and a proportional systematic error. A constant systematic error is not influenced by the concentration of the substance to be determined. If the error is influenced by the concentration it is a proportional systematic error.
A qualitative measurement for accuracy is the systematic deviation of the result.
Comparison with the nominal value
There are two tests to compare the results of the analysis with the nominal value: the nominal value t-test and the Wilcoxon-Matched-Pairs-Signed-Rank-Test.
The t-test tells you whether the nominal value lies within the range of confidence of an analytical result. The Wilcoxon test checks whether the distribution of values of one measuring row is symmetrical around a nominal
Comment
OK
Cancel

Abbildung 24 Planung Richtigkeit

Richtigkeit ist ein qualitativer Begriff und beschreibt das Ausmaß der Annäherung des Erwartungswertes an den richtigen Wert. Die Richtigkeit wird vom systematischen Fehler beeinflußt. Beim systematischen Fehler unterschiedet man konstante und proportionale systematische Fehler. Konstante systematische Fehler liegen vor, wenn die Fehler unabhängig von der Konzentration des zu bestimmenden Stoffes sind. Liegt eine Abhängigkeit von der Konzentration vor, spricht man von proportionalen systematischen Fehlern.

Als quantitatives Maß für die Richtigkeit kann die systematische Ergebnisabweichung angegeben werden.

Vergleich mit Sollwert

Für den Vergleich des erhaltenen Analyseergebnisses mit einem Sollwert gibt es zwei statistische Tests: den Sollwert-t-Test und den Wilcoxon-Vorzeichenrangtest.

Der t-Test gibt Auskunft darüber, ob der Sollwert innerhalb des Vertrauensbereiches eines Analyseergebnisses liegt, während der Wilcoxon-Test überprüft, ob die Verteilung der Werte einer Meßserie um den Sollwert so symmetrisch ist, daß sie der Annahme, daß Sollwert und Mittelwert übereinstimmen, nicht widerspricht.

Als Näherungswert für den Sollwert kann ein Meßergebnis stehen, das mit größenordnungsmäßig höherer Genauigkeit bekannt ist, als die zu prüfende Analysemethode erwarten läßt (z. B. bei Proben mit zertifiziertem Gehalt). Der Sollwert kann auch die bekannte, definiert zugegebene Menge eines Wirkstoffes zu einer den Wirkstoff vorher nicht enthaltenden Formulierung sein (“Placebo-Methode”).

Vergleich zweier unabhängiger Proben

Bestimmt man an einer Reihe von Proben mit jeweils unterschiedlichem Gehalt die Gehaltswerte mit zwei verschiedenen Methoden, so können die erhaltenen Ergebnisse mit Hilfe des Differenzen-t-Tests verglichen werden. Man bildet hierzu die Prüfgröße t. Der erhaltenen Wert wird mit dem für die gewünschte Wahrscheinlichkeit tabellierten t- Wert verglichen. Ist der erhaltene Wert größer als der Tabellenwert, so gilt ein systematischer Unterschied der untersuchten Methoden mit der vorgegebenen Wahrscheinlichkeit als erwiesen.

Erweitertes Aufstockverfahren

Das erweiterte Aufstockverfahren erlaubt die Ermittlung konstanter und proportionaler systematischer Fehler auch dann, wenn keine Proben mit bekannten Gehaltswerten vorliegen. Es eignet sich für Analysemethoden, die aus den Einzelschritten Einwiegen, Lösen, Messen aufgebaut sind. Der nicht fehlerbehaftete Analysewert muß der Einwaage proportional sein und der Analyt muß zur Probe in definierter Menge zudosierbar sein.

Standardadditionsverfahren

Insbesondere bei spurenanalytischen Problemen können Steigung und Linearität der mit matrixfreien Proben erstellten Kalibrierfunktion durch die Probenmatrix verändert werden. Solche Effekte lassen sich durch Standardaddition des Analyten zu einer matrixbehafteten Realprobe erkennen. Konstante systematische Fehler können so allerdings nicht erkannt werden.

Richtigkeit durch Wiederfindung

Gemäß ICH-Richtlinie kann die Richtigkeit durch Wiederfindungsexperimente belegt werden. Dies wird durch den Vergleich der Ergebnisse eines Analyten gegen eine Analytprobe in Gegenwart der Matrix (Wirkstoff: andere Verunreinigungen, Präparat: Hilfsstoffe) sichergestellt. Sinnvoll in diesem Zusammenhang ist es, die Wiederfindung für unterschiedliche Konzentrationsniveaus sicherzustellen. In der Regel decken 3 Niveaus, z.B. 70, 100 und 130 % des zu erwartenden Wertes den Arbeitsbereich ab.

Methodenvergleich

Gemäß ICH-Richtlinie kann die Richtigkeit durch den Vergleich mit einer zweiten bereits validierten Methode belegt werden. Dabei wird die Übereinstimmung der Mittelwerte und der Varianzen mit F- und t-Test geprüft.

Wiederfindung

Der Soll/Ist-Vergleich dient zur Ermittlung konstanter und proportionaler systematischer Fehler. Es müssen eine Reihe Proben mit unterschiedlichem Gehalt zur Verfügung stehen, und es muß Linearität gegeben sein. Die Gehaltswerte müssen dabei mit größenordnungsmäßig höherer Genauigkeit bekannt sein, als die zu prüfende Analysenmethode erwarten läßt.

Optionen

Als Verfahren sind alternativ der Vergleich mit einem Sollwert oder der Vergleich zweier unabhängiger Stichproben anwählbar. Wird der Vergleich mit einem Sollwert gewählt, so muß bei der Planung noch der Sollwert eingegeben werden. Wird der Vergleich zweier unabhängiger Stichproben gewählt, so müssen bei der Ausführung die zwei zu vergleichenden Meßreihen eingegeben werden.

Außerdem kann das erweiterte Aufstockverfahren oder das Standaradditionsverfahren anwählbar. Wird das erweiterte Aufstockverfahren gewählt, so muß bei der Planung noch das Mischungsverhältnis und die Aufstockmenge eingegeben werden. Für das erweiterte Aufstockverfahren müssen bei der Ausführung dann drei Wertereihen eingegeben werden. Wird das Standaradditionsverfahren gewählt, so muß in der Planung noch die Anzahl der Werte mit Matrix und bei der Ausführung der Gehalt und der Meßwert ohne Matrix sowie die Aufstockmenge und der Meßwert mit Matrix eingegeben werden.

Sollwert

Beim Methodenvergleich und bei der Richtigkeit durch Wiederfindung kann ein Sollwert für den Variationskoeffizienten VK angegeben werden.

Hinweis

Einige Prüfpunkt können Ergebnisse von identischen anderen Läufen benutzen. Wenn möglich spart diese Datenmehrfachnutzung Zeit und erhöht die Effizient der Methodenvalidierung. Für Details siehe Anhang F “Minimierung der Probenzahl durch die Nutzung eines Laufes für mehrere Prüfpunkte" auf Seite 171

Selektivität / Spezifizität

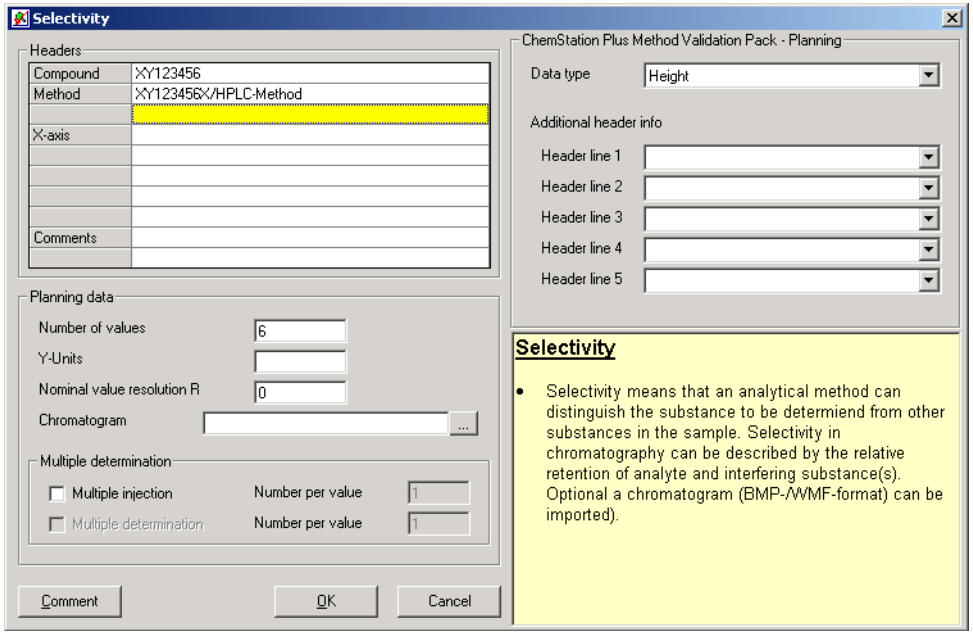


Abbildung 25 Selektivitätsplanung

Selektivität ist die Fähigkeit der Analysenmethode, den zu bestimmenden Stoff von anderen in der Probe enthaltenen Substanzen zu unterschieden. Dazu können die folgenden Verfahren dienen.

Selektivität in der Chromatographie

In der Chromatographie spielt die Selektivität eine wichtige Rolle, da diese Technik vor allem bei Mischungen angewandt wird. Die Selektivität kann über eine relative Retention von Analyt und Störsubstanz(en) beschrieben werden. Die so definierte chromatographische Selektivität beschreibt die Trennfähigkeit des chromatographischen Systems für die Komponenten 1 und 2.

Sollwert

Für die Auflösung R kann ein Sollwert vorgegeben werden.

Ringversuch

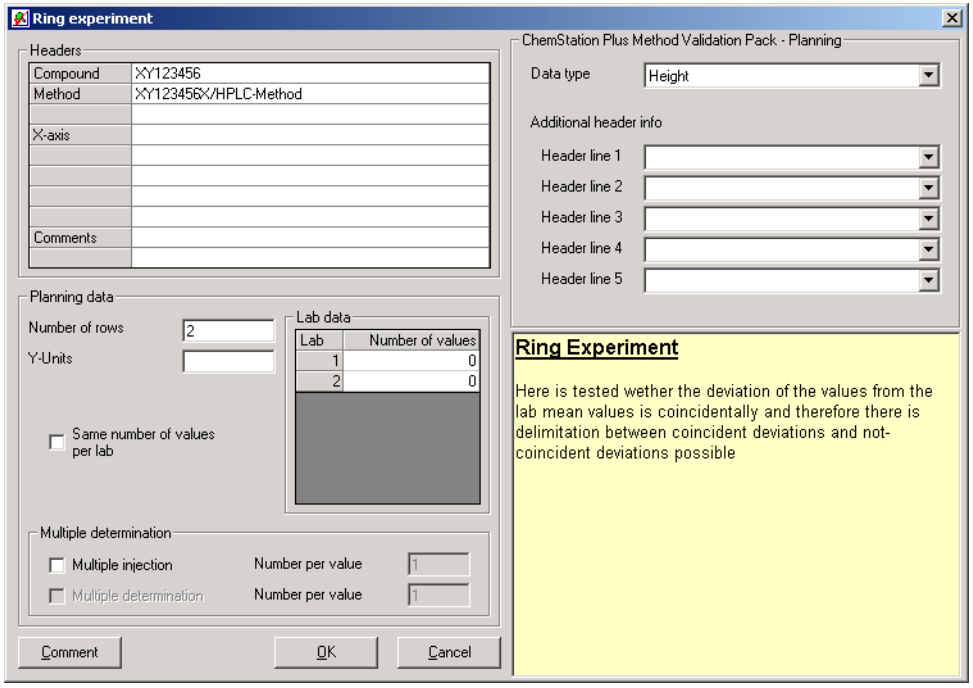


Abbildung 26 Planung Ringversuch

Beim Ringversuch gelten die gleichen Voraussetzungen wie bei der Berechnung der Robustheit. Bei der Berechnung der Wiederhol- und Vergleichsgrenzen wird nach DIN ISO 5725 als Faktor 2,8 statt t * sqrt(2) verwandt.

Im Gegensatz zur Robustheit kann eine Mindestzahl von 2 Meßwerten je Serie angegeben werden. In diesem Fall können aber nicht mehr alle Kenngrößen ausgegeben werden (z.B. weder Trend-, noch Ausreißertests).

Ausgabeeinstellungen

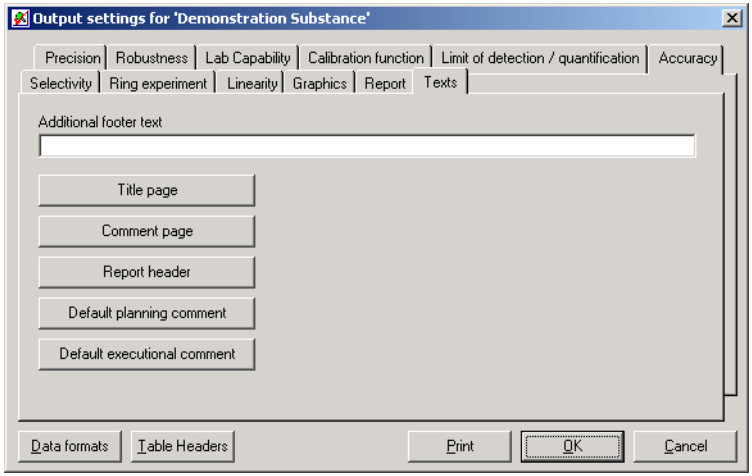


Abbildung 27 Ausgabeformate

Datenformate

Hier lassen sich für alle Prüfpunkte die Genauigkeiten der Datenausgabe festlegen. Die Berechnungen finden stets mit höchster Genauigkeit statt.

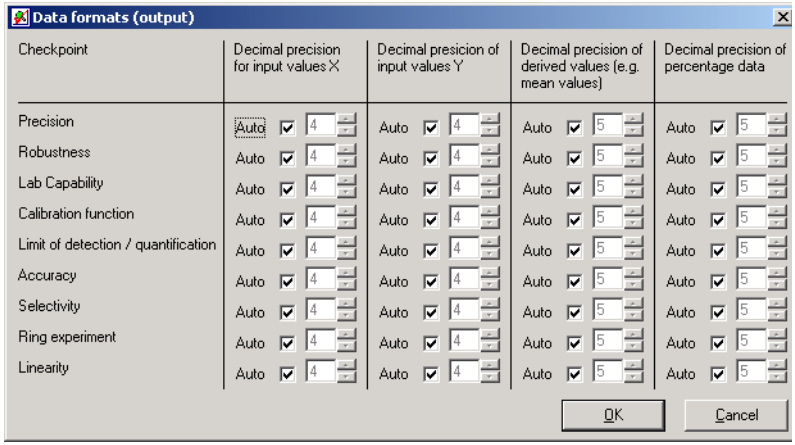


Abbildung 28 Datenformate

Als Vorgabe ist überall die Option “Automatik” angekreuzt. Dadurch wird bei der Berechnung automatisch die Anzahl der signifikanten Nachkommatellen der Eingabe festgestellt (z. B. 6, wenn die genaueste Eingabezahl 6 Stellen hinter dem Komma besitzt). Diese werden bei der Darstellung der Eingabewerte nach der Berechnung dargestellt. Für die abgeleiteten Daten wird eine zusätzliche Nachkommastelle ausgegeben. Diese Einstellung wird zur Wahrung der Übersichtlichkeit der Ergebnisse für den Betrieb von METHOD VALIDATION PACK empfohlen.Alternativ kann die Automatik durch Anklicken des Kästchens deaktiviert und durch eine explizite Angabe der Nachkommastellen ersetzt werden.

Reportinhalt

Außerdem kann angegeben werden, welche Kennzahlen in den Report aufgenommen werden sollen.

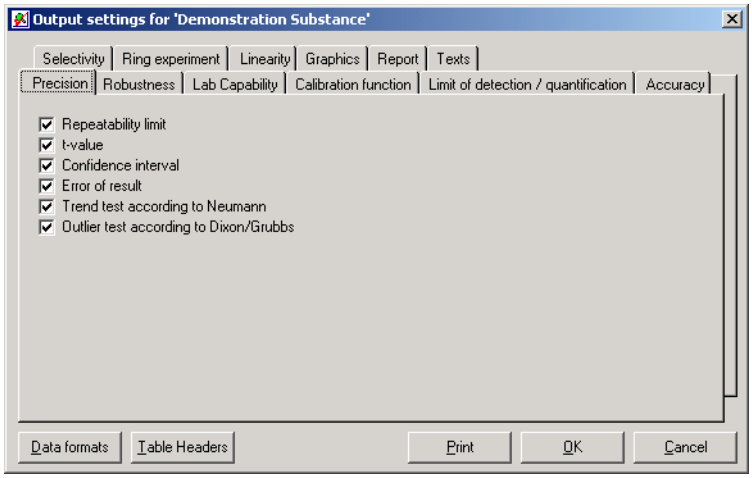


Abbildung 29 Reportinhalt (Präzision)

Präzision

- Wiederholgrenze
- tabellierter t-Wert
- Ergebnisunsicherheit
- Vertrauensbereich
- Trendtest nach Neumann
- Test auf Ausreißer nach Dixon oder Grubbs

Robustheit

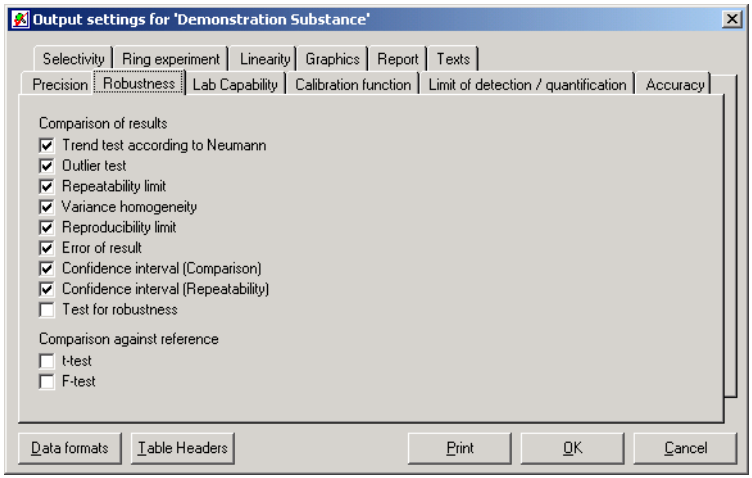


Abbildung 30 Reportinhalt (Robustheit)

Robustheit: Ergebnisvergleich

- Trendtest nach Neumann
- Test auf Ausreißer nach Dixon oder Grubbs
- Varianzhomogenität
- Wiederholgrenze
- Vergleichsgrenze
- Ergebnisunsicherheit
- Vertrauensbereich (Wiederholbedingungen)
- Vertrauensbereich (Vergleichsbedingungen)

Robustheit: Vergleich gegen Referenz

- t-Test, F-Test

Methodenfähigkeit

Bei der Methodenfähigkeit werden alle Berechnungen ausgegeben.

Linearität/Kalibrierfunktion

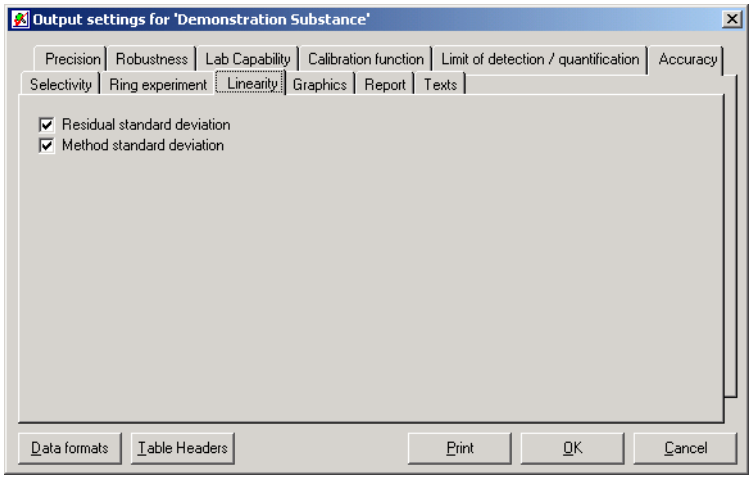


Abbildung 31 Reportinhalt (Linearität)

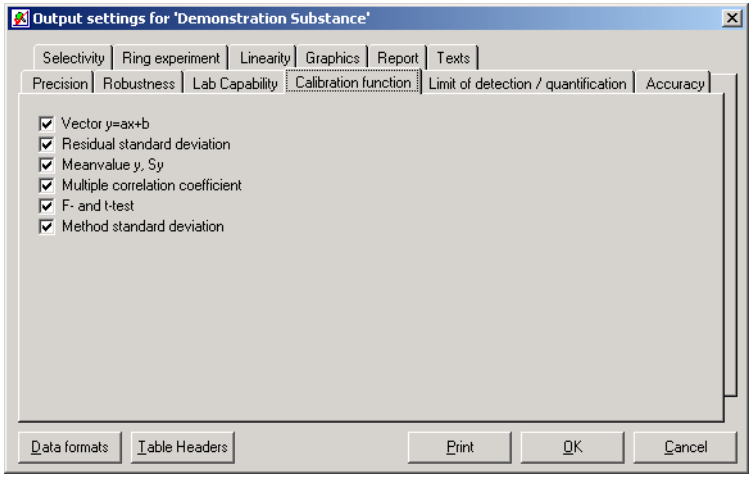


Abbildung 32 Reportinhalt (Kalibrierfunktion)

- Vektor y=ax+b - Geradengleichung im Falle der Linearität
- Quadratsumme der Residuen (nur Kalibrierfkt.)
- Reststandardabweichung

- Mittelwert und Standardabweichung der y
- multipler Korrelationskoeffizient
- Ergebnisse des F- und t- Tests
- Verfahrensstandardabweichungen

Nachweisgrenze

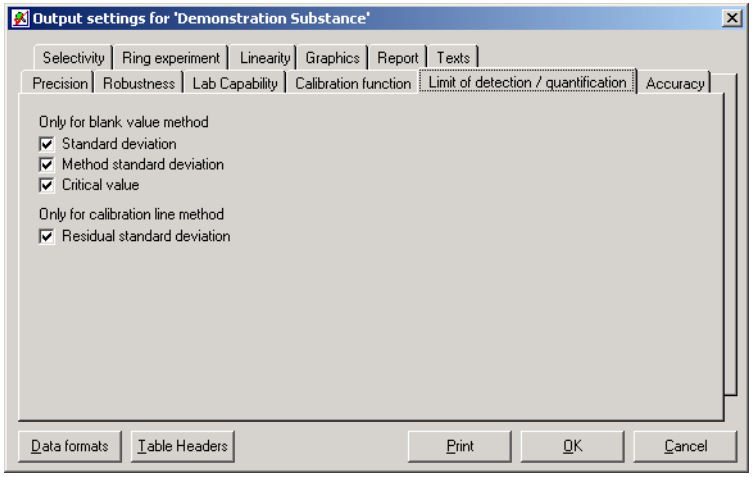


Abbildung 33 Reportinhalt (Nachweisgrenze)

- Standardabweichungen
- Verfahrensstandardabweichungen
- Kritischer Wert yk
- Reststandardabweichung (zusätzlich bei Kalibrierkurvenverfahren)

Richtigkeit

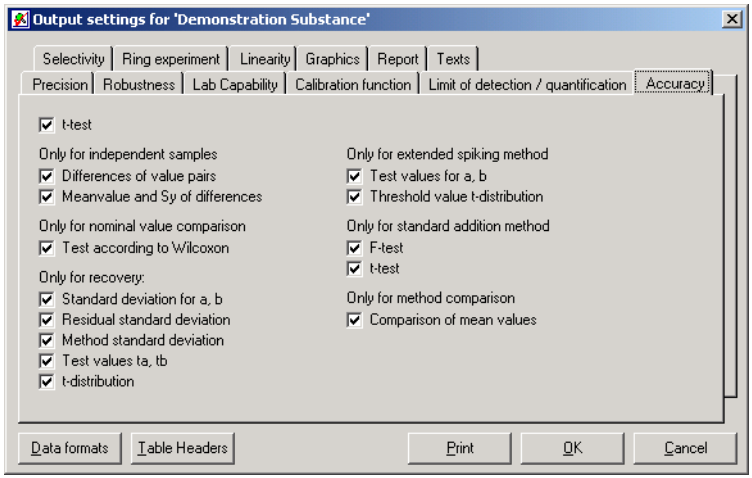


Abbildung 34 Reportinhalt (Richtigkeit)

- Urteil t-Test

Verbundene Proben

- Differenzen der Wertepaare
- Mittelwerte und Standardabweichungen der Differenzen

Vergleich mit Sollwert

- Urteil des Test nach Wilcoxon (zusätzlich bei Sollwertvergleich)

Erweitertes Aufstockverfahren

- Prüfgrößen für a und b
- Schwellenwert t-Verteilung

Standardadditionsverfahren

- Urteil F-Test
- Urteil t-Test

Wiederfindung

- Standardabweichung für a und b
- Reststandardabweichnung
- Verfahrensstandardabweichnung
- Prüfgrößen ta und tb
- t-Verteilung

Ringversuch

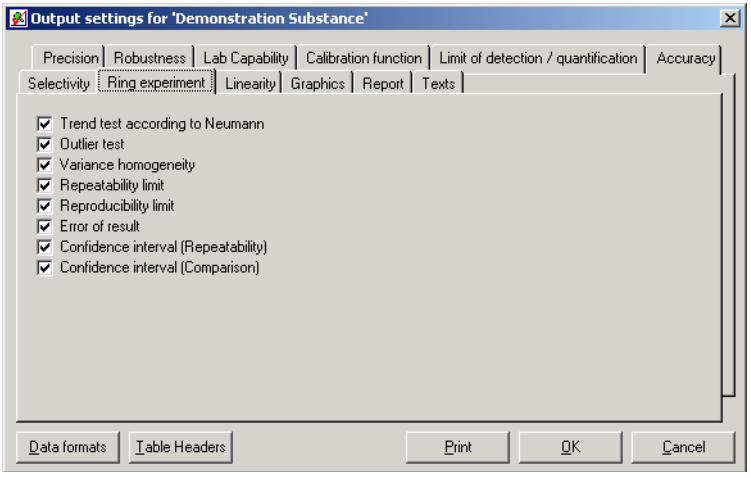


Abbildung 35 Reportinhalt (Ringversuch)

- Trendtest nach Neumann
- Test auf Ausreißer nach Dixon oder Grubbs
- Varianzhomogenität
- Wiederholgrenze
- Vergleichsgrenze
- Ergebnisunsicherheit
- Vertrauensbereich (Wiederholbedingungen)
- Vertrauensbereich (Vergleichsbedingungen)

Zusammenfassung

Alle oben aufgeführten Einstellungen werden während der Installation auf sinnvolle Standards gesetzt.

Solange Sie keine speziellen Einstellungen benötigen, können Sie diese Standards unverändert lassen.

Die einzige Ausnahme ist der Textabschnitt, wo Sie alle wichtigen Texte Ihrer Validierung finden (Titel, Kommentarseite, Header und Footer, Defaultkommentare). Diese sollte Sie stets bearbeiten, um einen optimalen Validierungsreport zu erhalten.

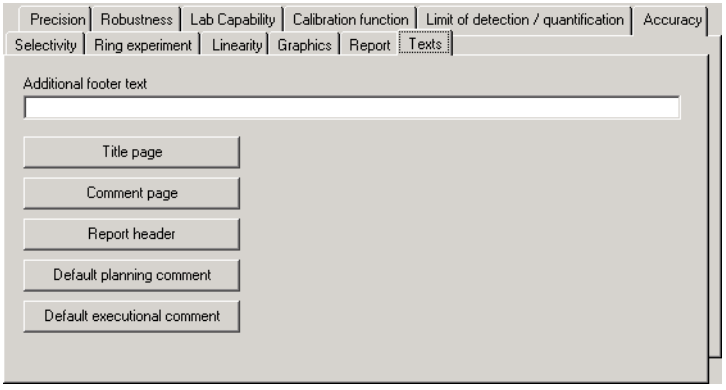


Abbildung 36 Konfigurierbare Texte

5 Ausführung

Eingabe 101
Report 109

Nach dem Abschluß der Planung der Prüfpunkte können Sie mit der Dateneingabe beginnen.Dazu können Sie über das Kontextmenü die Dateneingabe aufrufen und mit der Eingabe beginnen.

Sie haben drei Eingabemöglichkeiten:

1. Benutzung der Datengrids (manuell oder über Clipboard)
2. über den Importassisten (halbautomatischer Datenimport)
3. automatisch über Datentransfer aus einer ChemStore-Study (optimaler), Anhang F auf Seite 157.

Es ist nicht immer möglich, den automatischen Import zu benutzen. Während Robustheits- oder Ringversuchsexperimenten können Systeme benötigt werden, die nicht von ChemStation/ChemStore gesteuert werden (die eventuell nicht einmal rechnergekoppelt sind).

Das Dateneingabespreadsheet von MVP ist an MS Excel angelehnt und unterstützt Clipboardfunktionen, Undo/Redo und Drag und Drop (Verschieben per Maus).

Für Drag und Drop müssen Sie die Umschalt- oder Strg-Taste drücken und gleichzeitig eine Datenmarkierung (mehr als eine Zelle) zu ihrem neuen Ziel bewegen. Während der Verschiebeaktion verändert der Mauszeiger sein Aussehen, um die Aktion zu verdeutlichen.

Nicht gewollte Werte

Durch Drücken von Strg und einem gleichzeitigen Klick mit der linken Maustaste können Sie einen nicht gewünschten Datenwert ausmarkieren. Er wird dann sowohl in der Dateneingabe wie im Report durchgestrichen dargestellt und nicht bei der Berechnung berücksichtigt.

Sie werden dokumentiert (Part 11), werden aber nicht in die Berechnungen einbezogen.

Hinweis In beiden Fällen müssen Sie elektronisch unterschreiben.

Fehlende Werte

Außerdem können Sie als Meßwert MV eingegeben, falls kein Wert vorhanden ist (z.B. weil das Meßsystem keinen Wert liefern konnte).

Hinweis In beiden Fällen müssen Sie elektronisch unterschreiben.

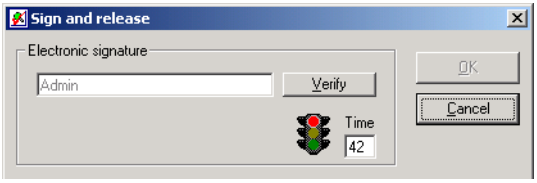


Abbildung 37 Dialog der elektronischen Signatur

Nullen und negative Werte

Unter Validierungseinstellungen-Konfiguration kann die Verwendung von Nullwerten und negativen Werten angewählt (erlaubt) werden. Die Verwendung von negativen Werten schließt die Verwendung von nicht gewünschten Werten aus!

Eingabe

Dieser Abschnitt beschreibt die Optionen der manuellen Dateneingabe.

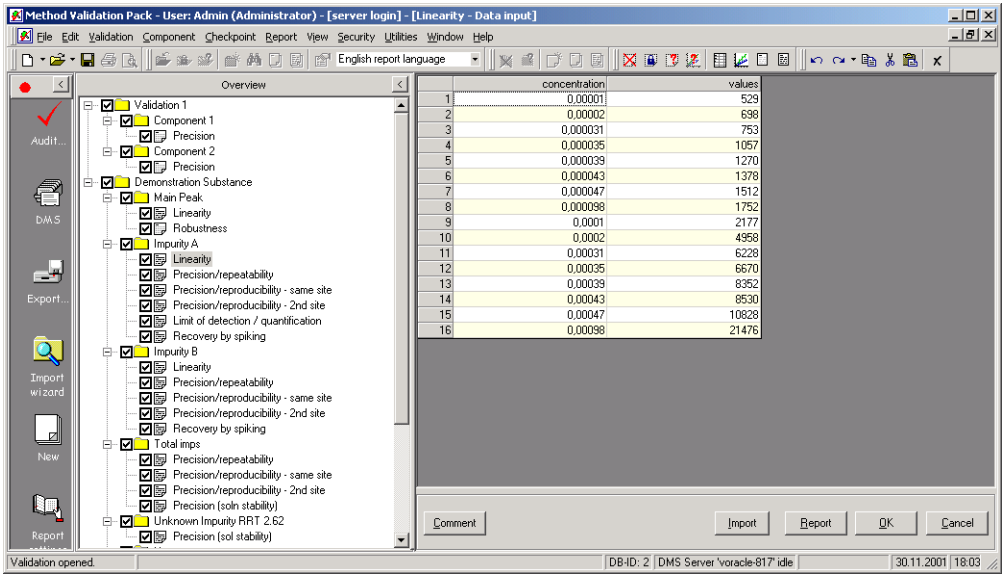


Abbildung 38 Dateneingabe

Mehrfachinjektionen

Alle Prüfpunktdateneingaben können mit Mehrfachinjektionen konfiguriert werden. Die Mehrfachinjektionen werden vor den weiteren Berechnungsschritten gemittelt und ändern nicht die Grundgesamtheit des Prüfpunkts. Im Report werden die Einzelwerte und ihre Mittelwerte (also die Werte, mit denen das Verfahren gerechnet wird) ausgegeben, außerdem werden die Einzelwerte in der Grafik dargestellt.

Mehrfachbestimmungen

Einige Prüfpunkte verfügen außerdem über Mehrfachbestimmungen je Konzentrationsniveau. Mehrfachbestimmungen gehen als eigenständige Werte in die Berechnung ein und erhöhen daher die Grundgesamtheit des Prüfpunkts.

Mehrfachbestimmungen können mit Mehrfachinjektionen kombiniert werden.

Dateneingabefenster

Das Dateneingabefenster verfügt über die folgenden Schaltflächen:

Kommentar Öffnet den Ausführungskommentar des Prüfpunkt.

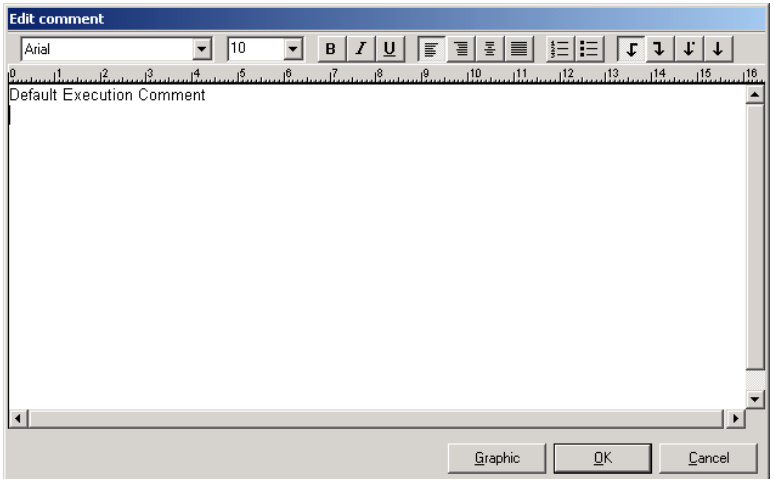


Abbildung 39 Kommentarfenster mit integrierter Textverarbeitung

Import Ruft den Importassistenten auf, der Ihnen die Datenübernahme aus externen Ergebnisdateien ermöglicht. In späteren Versionen wird eine Onlineanbindung an Datensysteme angeboten werden.

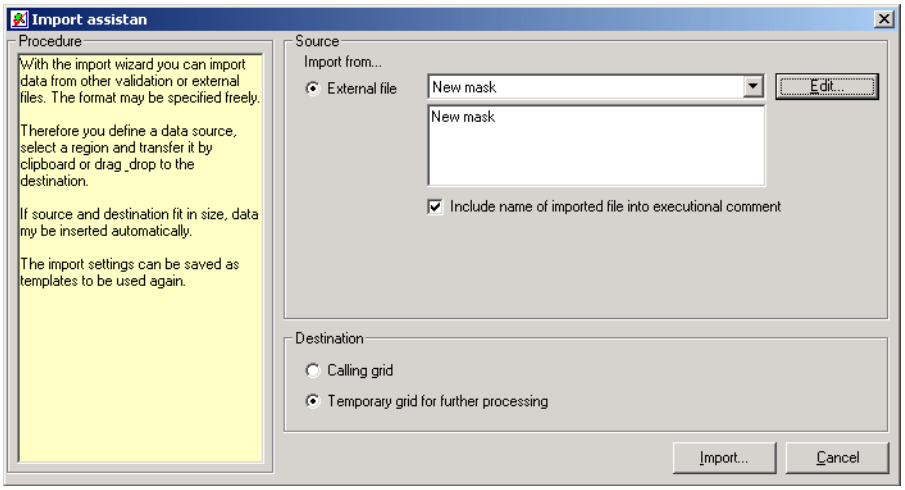

Import assistan
Procedure
With the import wizard you can import data from other validation or external files. The format may be specified freely.
Therefore you define a data source, select a region and transfer it by clipboard or drag_drop to the destination.
If source and destination fit in size, data my be inserted automatically.
The import settings can be saved as templates to be used again.
Source
Import from...
External file
New mask
Edit...
New mask
Include name of imported file into executional comment
Destination
Calling grid
Temporary grid for further processing
Import...
Cancel

Abbildung 40 Importassistent

Der Importassistent unterstützt den Datenimport aus externen Summary Reports. Im Normalfall sollten alle wichtigen Datensysteme in der Lage sein, einen konfigurierbaren Summary Report zu unterstützen.

Der Importassistent zeigt einen Definitionsdialog an, der das Laden der Ergebnisdaten in die Dateneingabegrids erlaubt.

Die folgenden Definitionen sind möglich:

- Name und Beschreibung der Importmaske
- Quelltyp (Dateierweiterung) und und Pfad
- Feldseparator (Feldtrenner)
- Zeilenoptionen
- Datenpositionen (mit optionaler Transposition der Daten)
- Spalteninformation (X/Y-Daten, Information für Mehrfachinjektionen- und Bestimmungen)

Nach Beendigung aller Einstellungen kann der Testmodus (“apply & test”) benutzt werden, um die Einstellungen der Importmaske zu überprüfen. Um zu sehen, wir der Importassistent die Daten einliest, kann ein Summary Report ausgewählt werden.

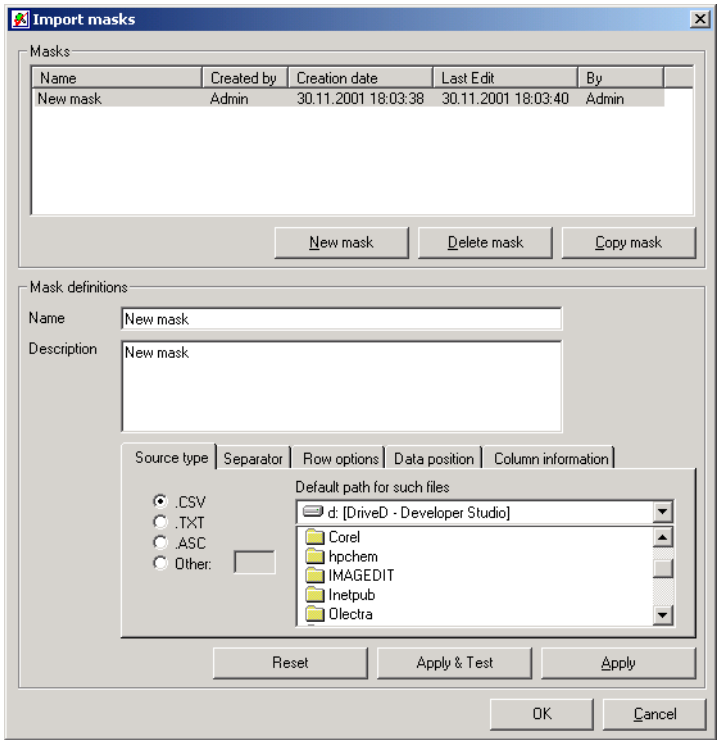


Abbildung 41 Importassistent

Report Bestätigt die Dateneingabe, schließt das Datenfenster und erzeugt den Report.

Wenn die Option “automatic saving after data changes” angewählt ist, so wird die Validierungsdatei gespeichert.

OK Bestätigt die Dateneingabe, schließt das Datenfenster.

Wenn die Option “automatic saving after data changes” angewählt ist, so wird die Validierungsdatei gespeichert.

Cancel Bricht die Dateneingabe ab und schließt das Dateneingabefenster.

Präzision

Entsprechend der in der Planung vorgesehenen Anzahl müssen die Meßwerte eingegeben werden.

Die Präzision kann entweder als Präzision oder als Wiederholbarkeit aus der Linearität durchgeführt werden

Behandlung von Ausreißern

VALIDAT erkennt aus den eingegebenen Daten Ausreißer nach oben oder unten und bietet drei Lösungsmöglichkeiten:

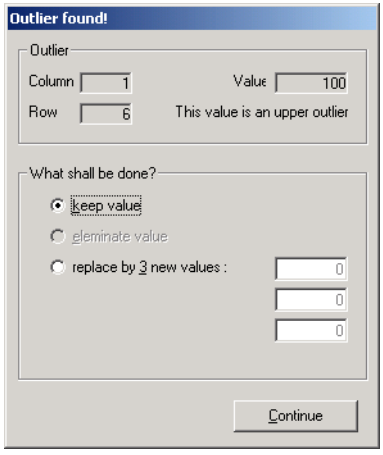


Abbildung 42 Ausreißererkennung

- Der Ausreißer kann in der Meßreihe belassen werden. Dazu muß der ”belassen”-Knopf angeklickt werden. Dann verbleibt der Ausreißer in den Eingabedaten und wird dementsprechend bei der Datenausgabe vermerkt.
- Der Ausreißer wird eliminiert, so daß die Ergebnisse der Meßreihe so berechnet werden, als seien statt z. B. 6 nur 5 Werte eingegeben worden. Dementsprechend werden dann die Daten ausgegeben. Außerdem wird die Planung automatisch so korrigiert, daß die Anzahl der für die Meßreihe geplanten Werte um 1 verringert wird. Dazu muß der ”eliminieren”-Knopf angeklickt werden. Ausreißer sind nur eliminierbar, wenn dadurch die in der Konfiguration (vgl. Kapitel Utilities/Konfiguration) festgelegte Mindestanzahl von Werten um nicht mehr als einen Wert unterschritten wird. In der Regel ist also in einer Reihe nur ein Ausreißer eliminierbar.

- Der Ausreißer kann durch drei neue Werte ersetzt werden. Dazu müssen zunächst in den drei dazu vorgesehenen Feldern drei neue Werte eingegeben werden. Dann muß der "durch 3 neue Werte ersetzen"-Knopf angeklickt werden. Dann werden die Ergebnisse der Meßreihe so berechnet, als seien statt z. B. 6 dann 8 Werte eingegeben worden. Dementsprechend werden die Daten ausgegeben. Außerdem wird die Planung automatisch so korrigiert, daß die Anzahl der für die Meßreihe geplanten Werte um 2 erhöht wird. Der erste der drei neu eingegebenen Werte nimmt dann den Platz des Ausreißers ein, die anderen beiden werden hinten angehängt.

Robustheit

Entsprechend der in der Planung vorgesehenen Anzahl von Reihen und Meßwerten je Reihe müssen die Meßwerte eingegeben werden. Die Anzahl der Meßwerte kann in den Reihen verschieden sein.

Behandlung von Ausreißern

Die Handhabung von Ausreißern wird beim Prüfpunkt "Präzision" erläutert.

Methodenfähigkeit

Entsprechend der in der Planung vorgesehenen Anzahl von Proben und Meßwerten je Probe müssen die Meßwerte eingegeben werden. Die Anzahle der Meßwerte kann bei den Proben verschieden sein.

Kalibrierfunktion/Linearität

Entsprechend der in der Planung vorgesehenen Anzahl müssen die Konzentrationen und Meßwerte eingegeben werden. Die Anzahl der Konzentrationen und Meßwerte ist gleich.

Nachweis- und Bestimmungsgrenze

Bei der Planung ist entweder das Kalibrierkurvenverfahren oder das Leerwertverfahren vorgesehen worden.

Kalibrierkurvenverfahren

Entsprechend der in der Planung vorgesehenen Anzahl müssen die Konzentrationen und Meßwerte eingegeben werden. Die Anzahl der Konzentrationen und Meßwerte ist gleich.

Lerrwertverfahren

Entsprechend der in der Planung vorgesehenen Anzahl müssen die Meßwerte eingegeben werden. Außerdem muß in der obersten Zeile der Dateneingabe die Steigung b der linearen Kalibrierfunktion eingegeben werden.

Richtigkeit

Bei der Planung ist entweder der Vergleich mit Sollwert, der Vergleich zweier unabhängiger Stichproben, das erweiterte Aufstockverfahren oder das Standardadditionsverfahren vorgesehen worden.

Vergleich mit Sollwert

Entsprechend der in der Planung vorgesehenen Anzahl müssen die Meßwerte eingegeben werden. Der Sollwert ist durch die Planung vorgegeben.

Vergleich zweier unabhängiger Proben

Entsprechend der in der Planung vorgesehenen Anzahl müssen die zwei Reihen der zu vergleichenden Meßwerte eingegeben werden. Die Anzahl der Meßwerte und der Werte der unabhängigen Stichprobe ist gleich.

Erweitertes Aufstockverfahren

Entsprechend der in der Planung vorgesehenen Anzahl von Werten müssen die drei Meßreihen, drei Einwaagen und die Aufstockmenge eingegeben werden. Die Anzahl der Werte aller Spalten ist gleich.

Standardadditionsverfahren

Entsprechend der in der Planung vorgesehenen Anzahl von Meßwerten müssen die Gehalte und die Meßwerte ohne Matrix sowie die Aufstockmenge und die Meßwerte mit Matrix eingegeben werden. Die Anzahl der Werte für

Gehalt und Meßwert ohne Matrix sowie für Aufstockmenge und Meßwert mit Matrix ist jeweils gleich. Die Anzahl der Meßwerte mit und ohne Matrix kann jedoch verschieden sein.

Wiederfindung

Entsprechend der in der Planung vorgesehenen Anzahl müssen die Konzentrationen und Meßwerte eingegeben werden. Die Anzahl der Konzentrationen und Meßwerte ist gleich.

Selektivität/Spezifität

Selektivität in der Chromatographie

Entsprechend der in der Planung vorgesehenen Anzahl von Reihen und Meßwerten je Reihe müssen die Retentionszeiten und die Peakbreiten der Analyten und der Störsubstanzen sowie die Totzeiten eingegeben werden.

Ringversuch

Entsprechend der in der Planung vorgesehenen Anzahl von Reihen und Meßwerten je Reihe müssen die Meßwerte eingegeben werden. Die Anzahl der Meßwerte kann in den Reihen verschieden sein.

Behandlung von Ausreißern

Die Handhabung von Ausreißern wird beim Prüfpunkt Präzision erläutert.

Report

Der Report von Methodenvalidierungsversuchen, Statistiken und dem finalen Ergebnis ist das Ziel einer jeden Validierung und der Validierungsdokumentation. Aufgrund er Wichtigkeit dieses Ergebnisses ist das Reporting von MVP sehr flexibel und aussagekräftig. Neben der einfachen Konfigurierbarkeit der Reports werdenaus MW Word wohlbekannte Reportkonzepte benutzt. Zur Sicherung der Nachvollziehbarkeit wird jede Validierung als Ergebnis im DMS revisioniert (Gesamt- und Komponentenreports für 21 CFR Part 11 Validierungen).

Der Report kann für einen einzelnen Prüfpunkt, eine Komponente oder als Gesamtreport erzeugt werden. Einem Komponenten- oder Gesamtreport wird ein Inhaltsverzeichnis voran- und eine Konfigurationsseite mit den statistischen Parametern hintenangestellt.

Nach erfolgtem Reportaufbau kann der Report entweder gedruckt, exportiert (RTF- oder HTML-Format) oder in der Doppelseitendruckvorschau angezeigt werden.

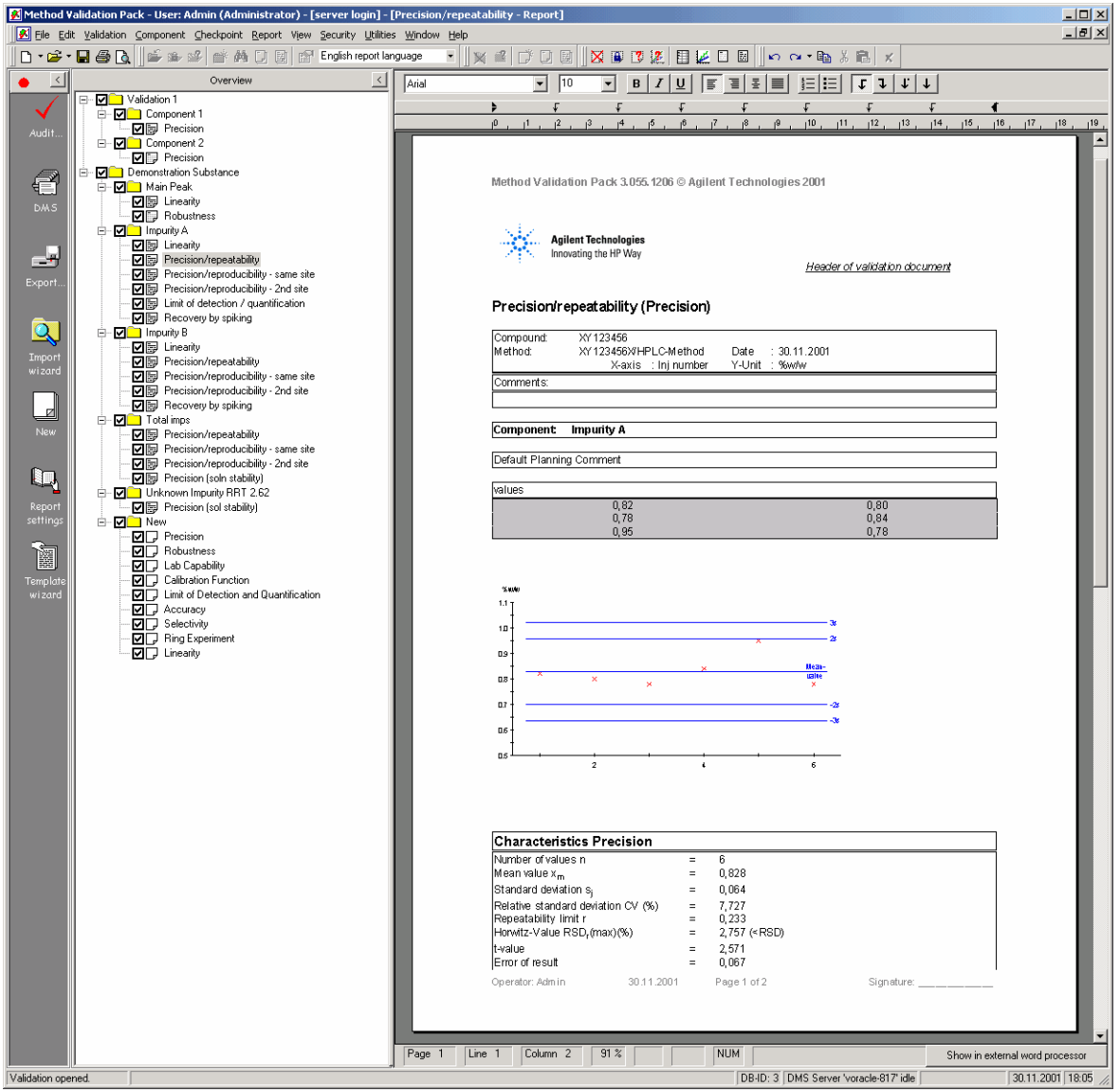


Abbildung 43 Validierungsreport

Reporterzeugung

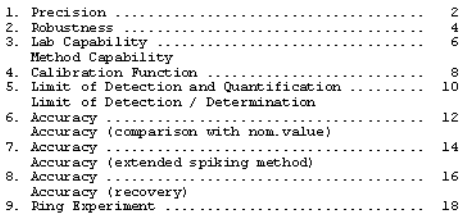
Der Report enthält die folgenden Abschnitte:

✔ Seitenkopf (Standardskopfzeile)

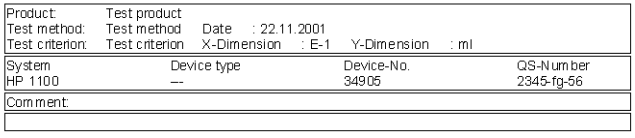
Method Validation Pack 3.055.1206 © Agilent Technologies 2001
Agilent Technologies
Innovating the HP Way
Header of validation document

✔ Seitenfuß

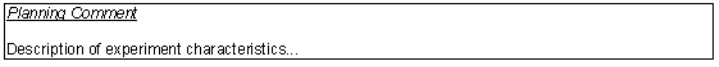
✔ Inhaltsverzeichnis


1. Precision 2
2. Robustness 4
3. Lab Capability 6
Method Capability
4. Calibration Function 8
5. Limit of Detection and Quantification 10
Limit of Detection / Determination
6. Accuracy 12
Accuracy (comparison with nom.value)
7. Accuracy 14
Accuracy (extended spiking method)
8. Accuracy 16
Accuracy (recovery)
9. Ring Experiment 18

✔ Kopfdaten (definierbar je Prüfpunkt)



✔ Planungskommentar (eingebbar je Prüfpunkt)



✔ Meßdaten

Result-comparison for laboratories

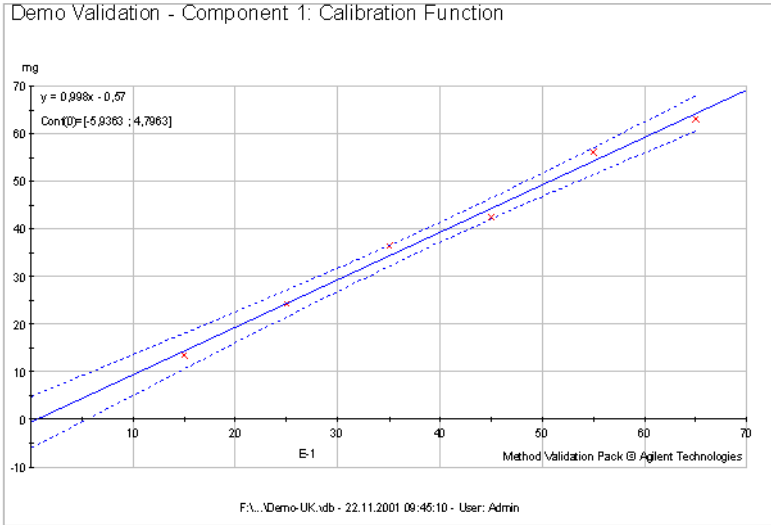
Number of series: 3 [ml]

series	1	2	3
Value 1	45,300	45,900	45,200
Value 2	44,000	44,900	45,553
Value 3	44,520	45,850	45,300
Value 4	44,900	44,820	44,500
Value 5	45,090	45,800	44,900
Value 6	44,340	45,900	45,200
Value 7	44,360		
Value 8	44,960		
Mean value	44,6837	45,5283	45,1088
Std.dev. s_j	0,4448	0,5196	0,3646
Variance s_j^2	0,1979	0,2700	0,1329
Trend[1]	No	No	No
Outlier[2]	No	No	No
Rsd Horwitz	0,9955	1,1413	0,8083
Rob. repeat.	Yes	Yes	Yes

1 5%-one-sided

2 5%-one-sided (Number of values <=12), 5%-one-sided (Number of values >12)

✔ Grafiken



✔ Berechnungen

Statistical characteristics			
Standard deviation mean value s_z	=	1,1096 ml	
Repeatability standard deviation s_r	=	0,4472 ml	
Comparison standard deviation s_R	=	0,5969 ml	
Rsd Horwitz for Robustness in case of comparison	=	1,3245	
Repeatability limit r	=	1,3345 ml	(5%-two-sided)
Reproducibility limit R	=	1,7667 ml	(5%-two-sided)
Error of result u_r	=	0,2110 ml	(5%-two-sided)
Error of result u_R	=	0,2793 ml	(5%-two-sided)
Mean value of all mean values	=	45,0646 ml	
Lower limit of confidence interval for repeatability conditions	=	44,8536 ml	
Upper limit of confidence interval for repeatability conditions	=	45,2757 ml	
Lower limit of confidence interval for reproducibility conditions	=	44,7853 ml	
Upper limit of confidence interval for reproducibility conditions	=	45,3440 ml	

Test for Robustness			
Value F of F-test for Robustness	=	6,1560	
Table value F-test	=	3,5900	(5%-one-sided)
According to F-test the method is not robust.			
Testing criteria:			
If F <= 3,590, then Robustness is given.			
If F > 3,590, then Robustness is not given.			

Test for variance homogeneity			
Value Chi-square for variance homogeneity acc. to Bartlett	=	0,5695	
Table value for Bartlett test	=	5,9900	(5%-one-sided)
According to Bartlett-test variance homogeneity is given.			

✔ Ausführungskommentar (eingebbar je Prüfpunkt)

Execution Comment

All observations during sample run...

Die Position des Ausführungskommentars ist wählbar. Sie kann unter “Utilities/Options” festgelegt werden.

✔ DMS Signaturinfo

Version 1 of Demo Validation saved 09:39:38 22.11.2001 by Admin (Administrator) on [local]\ALDER.AN for Reporting finalized

Diese Abschnitte können unter “validation/properties/output settings” (texts) oder direkt im entsprechenden Dialog (Planung, Dateneingabe, Grafikanzeige) konfiguriert werden

Zusätzliche Reportoptionen

Reportoptionen

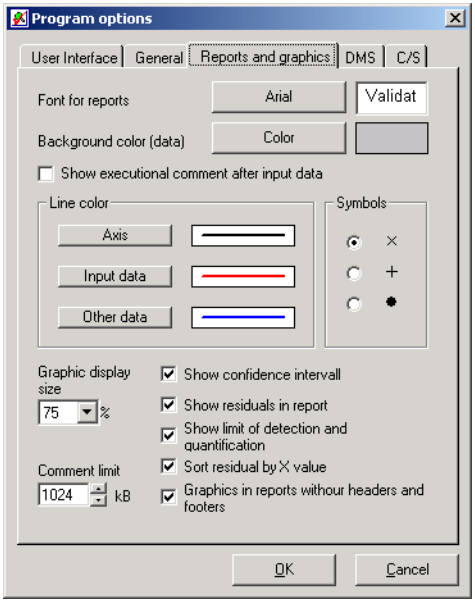


Abbildung 44 Zusätzliche Reportoptionen unter“Utilities-options”

Benutzerspezifische Einstellungen können unter “Utilities/Options” vorgenommen werden:

- Reportzeichensatz
- Hintergrundfarbe
- Grafikgröße (normalerweise 75% der Seitenbreite)

Grafikeinstellungen

Die folgenden Einstellungen können per Grafik vorgenommen werden. Sie werden mit der Validierung gespeichert.

- Linienfarbe und Symbole der Grafik
- Anzeige des simultanen Konfidenzintervals
- Anzeige der Residuen

- Skalierung der Achsen und der Feinunterteilung (standardmäßig auf “auto”).

Formatierung des Reports

Sie können alle Teile des Report formatieren. METHOD VALIDATION PACK verfügt über eine vollständige Textverarbeitung.

Sie haben den Zugriff auf viele Formatierungsmöglichkeiten.

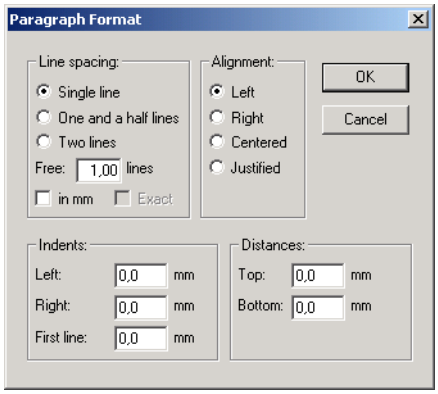


Abbildung 45 Absatzeinstellungen

Grafiken

Soweit möglich verfügen die Prüfpunkte über Grafiken zur Illustration von Daten und Ergebnis.

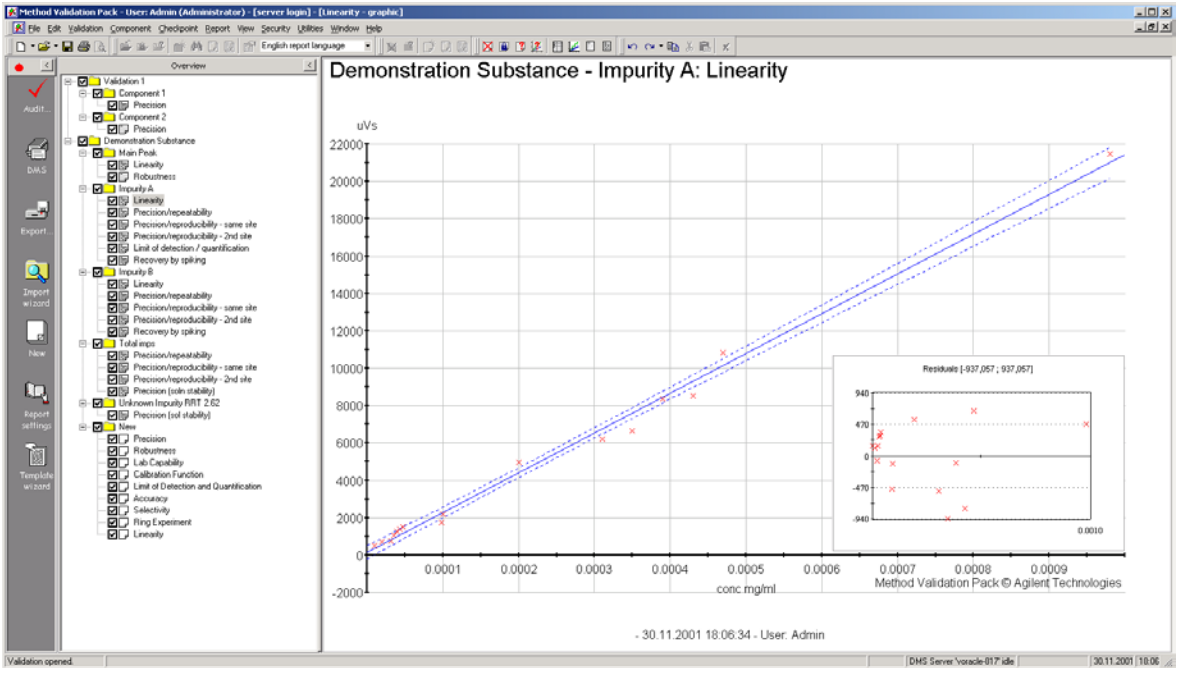

Demonstration Substance - Impurity A: Linearity
uVs
conc mg/ml
Method Validation Pack © Agilent Technologies
- 30.11.2001 18:06:34 - User: Admin

Abbildung 46 Grafikfenster

Die Grafiken können über einen Rechtsklick in der Grafik formatiert werden. Geänderte Einstellungen werden mit der Validierung gespeichert.

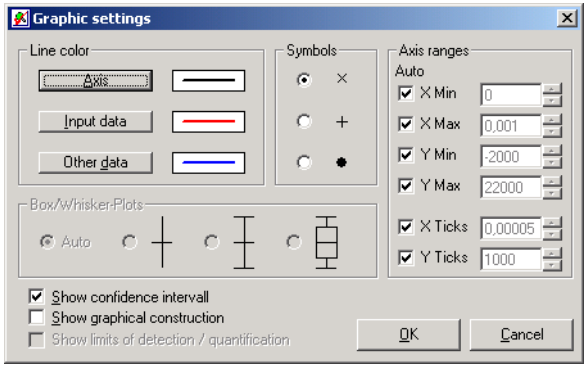


Abbildung 47 Grafikeinstellungen

6 Utilities

Konfiguration 118
Archive 122

Im Menü Extras (“Utilities”) können die Voreinstellungen und Ausgabeformate für neue Validierungen eingestellt werden. Diese Konfiguration kann nur vom Administrator durchgeführt werden.

Konfiguration

Hier werden die Grundeinstellungen des Systems für neue Validierungen vorgenommen, insbesondere die Signifikanzniveaus für die verschiedenen Tests, einige andere variable Größen sowie der Standard-Stichprobenumfang, der bei der Planung und Durchführung nicht unterschritten werden darf.

Signifikanzlevel

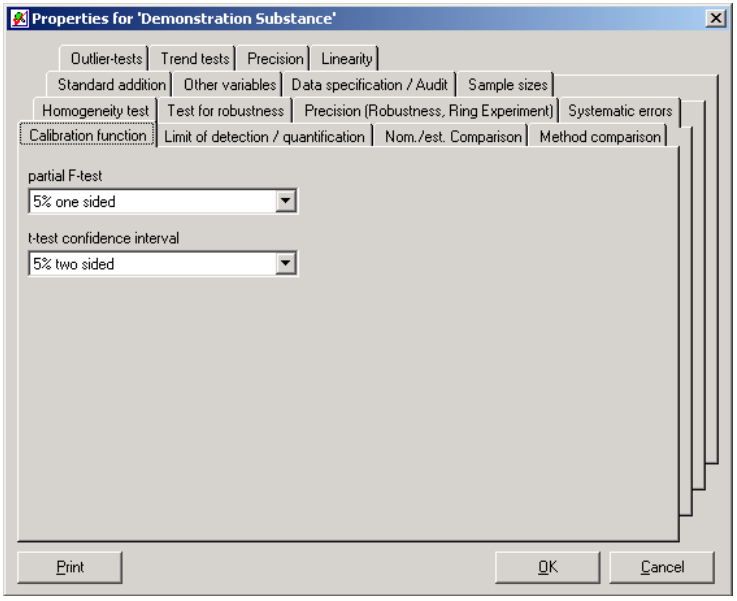


Abbildung 48 Konfigurationseinstellungen

Die zur Berechnung verwandten Formeln finden sich im Kapitel “Formeln und Verfahren”

Folgende Signifikanzniveaus lassen sich konfigurieren:

- Ausreißer-Tests nach Dixon und Grubbs (Präzision, Robustheit, Ringversuch). Die Voreinstellung bei Systeminstallation ist “5% einseitig”.

- Trend-Test nach Neumann (Präzision, Robustheit, Ringversuch). Die Voreinstellung bei Systeminstallation ist “5% einseitig”.
- t-Werte für Wiederholgrenze r, Ergebnisunsicherheit u und den Vertrauensbereich (Präzision). Die Voreinstellung bei Systeminstallation ist “5% zweiseitig”.
- Schwellenwert für partiellen F-Test (Linearität). Die Voreinstellung bei Systeminstallation ist “5% einseitig”.
- t-Wert für den kritischen Wert yk und für die Hilfsgröße D (Nachweis- und Bestimmungsgrenze). Die Voreinstellung bei Systeminstallation ist “1% einseitig” bzw. “1% zweiseitig”.
- t-Wert für den t-Test und Wilcoxon-Test (Soll-, Ist-Wert Vergleich). Die Voreinstellung bei Systeminstallation ist “5% zweiseitig”.
- t-Test für verbundene Stichprobe (Methodenvergleich). Die Voreinstellung bei Systeminstallation ist “5% zweiseitig”.
- Homogenitäts-Tests nach Cochran, Bartlett und mit F-Test (Robustheit, Ringversuch). Die Voreinstellung bei Systeminstallation ist “5% einseitig”.
- F-Test und t-Test auf Robustheit (Robustheit, Ringversuch). Die Voreinstellung bei Systeminstallation ist “5% einseitig” bzw. “5% zweiseitig”.
- t-Werte für Wiederholgrenze r und Vergleichsgrenze R und für die Ergebnisunsicherheiten ur und uR (Robustheit, Ringversuch). Die Voreinstellung bei Systeminstallation ist “5% zweiseitig”.
- t-Werte für t-Test Selektivität (Wiederfindungsrate). Die Voreinstellung bei Systeminstallation ist “5% zweiseitig”.
- t-Werte für t-Test erweitertes Aufstockverfahren (Selektivität). Die Voreinstellung bei Systeminstallation ist “5% zweiseitig”.
- Varianzhomogenität mit F-Test, Steigungsdifferenz mit t-Test (Selektivität / Standardaddition). Die Voreinstellung bei Systeminstallation ist “5% einseitig” bzw. “5% zweiseitig”.

Andere variable Größen

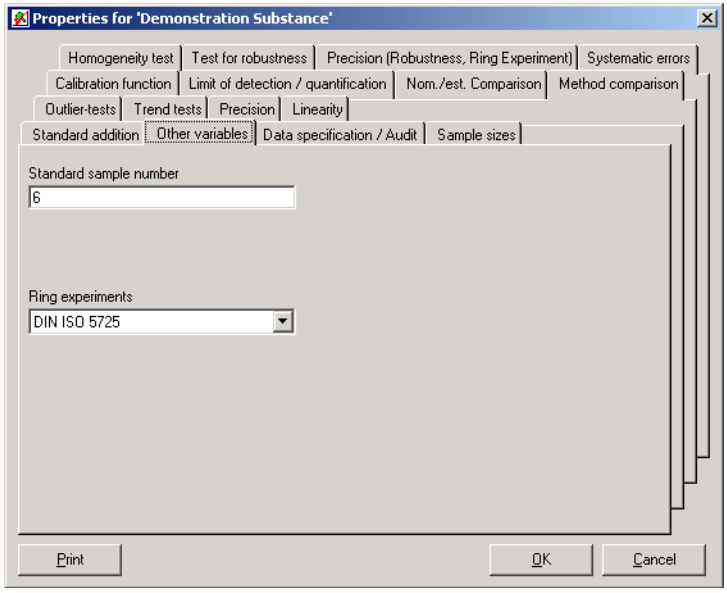


Abbildung 49 Andere variable Größen

Einige sonstige variable Größen sind einstellbar.

Standardstichprobenumfang

Der hier eingestellte Standardstichprobenumfang kann bei den dafür relevanten Prüfpunkten in der Planung nicht unterschritten werden. Eine Planung mit zu geringen Werten wird von METHOD VALIDATION PACK nicht akzepziert.

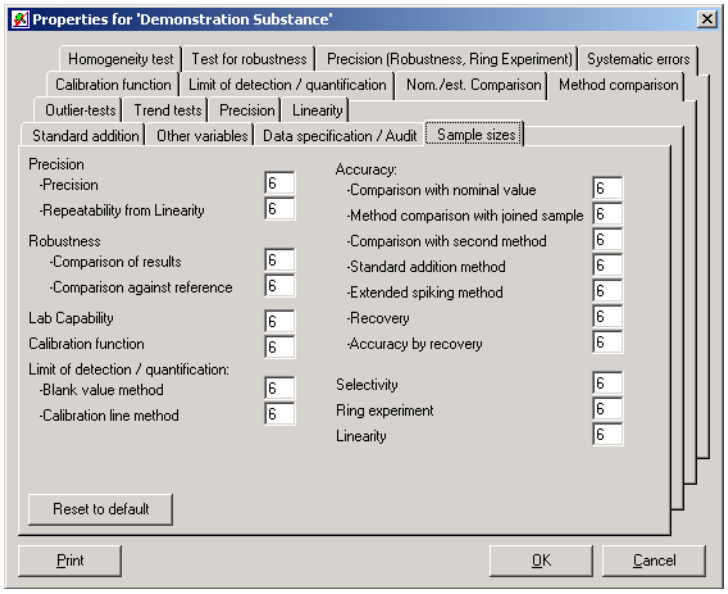


Abbildung 50 Probenumfänge

Ringversuch

Bei der Berechnung der Wiederholgrenze r und der Vergleichsgrenze R wird in der DIN ISO 5725 der Faktor durch 2.8 ersetzt. Dementsprechend ändern sich der Vertrauensbereich und die darauf aufbauenden Werte. Im übrigen sind die Berechnungen des Ringversuchs gleich zu denen der Robustheit.

Archive

METHOD VALIDATION PACK verfügt über eine Archivierungsfunktion. Diese Funktion erlaubt die Speicherung der Validierungdatei, des Reports und des Ergebnisses von File Verification und - falls verfügbar - des Support Services in einem METHOD VALIDATION PACK Archiv (*.VAR).

Dieses Archiv kann für das Einfrieren und Weitergeben einer Validierung und ihres aktuellen Standes (Validierungsdatei und Report) sowie des Systemzustandes verwendet werden.

Es kann für die Weitergabe per Mail benutzt werden.

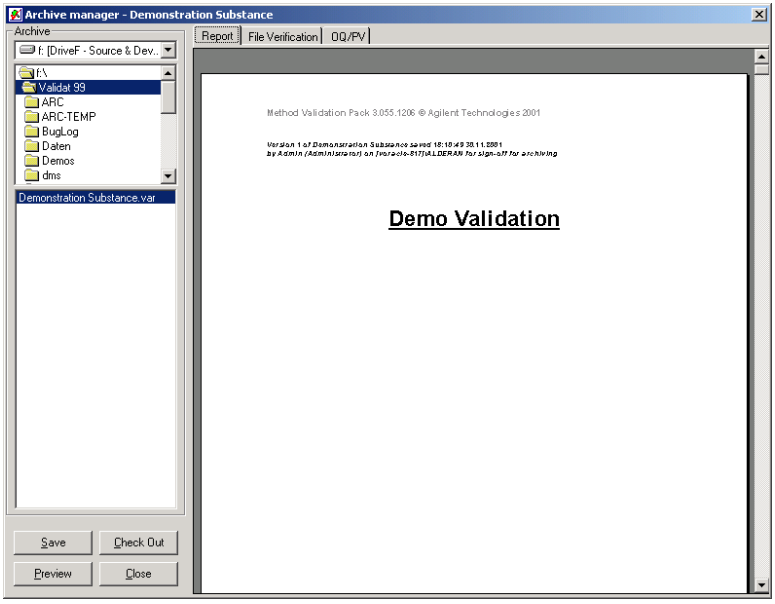


Abbildung 51 Archivmanager

Der Archivmanager erlaubt die Anzeige von archivierten Elemente und die Vorschau, den Druck und den Export.

Anhang A
Formeln

Präzision 124
Robustheit 126
Linearität 132
Methodenfähigkeit 135
Nachweis- und Bestimmungsgrenze 137
Accuracy 139
Recovery 141
Selektivität 142
Ring Experiment 144

In diesem Kapitel sind die Formeln und Verfahren beschrieben, die bei der Berechnung verwandt werden. Die angegebenen Signifikanzniveaus und Grenzwerte bei Fähigkeitsindex sind die Vorgabewerte bei der Erstinstallation des Programms. Die für die Berechnungen und Urteile verwandten Signifikanzniveaus und Grenzwerte entsprechen den Einstellungen, die in MVP unter “Utilities/Konfiguration” getroffen wurde.

Mittelwert

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^{n} x_i}{n}$$

Standardabweichung

$$s = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n} (x_i - \bar{x})^2}{n-1}}$$

Präzision

Relative StandardabweichungCV

$$CV = \frac{s}{\bar{x}} \cdot 100\%$$

Dixon-Test auf Ausreißer

Sortiere alle Werte in aufsteigender Reihenfolge

$$x_{(1)} \le x_{(2)} \le \ldots \le x_{(n-1)} \le x_{(x)}$$

$$Q = \frac{x_{(n)} - x_{(n-1)}}{x_{(n)} - x_{(1)}} \text{ for } n \le 6$$

$$Q = \frac{x_{(n)} - x_{(n-1)}}{x_{(n)} - x_{(2)}} \text{ for } 7 \le n \le 12$$

Ergebnis

$$\text{If } Q > Q_{(P,n)} \rightarrow \text{Ausreisser erkannt } (x_{(1)} \text{or } x_{(n)})$$

Grubbs-Test auf Ausreißer

Sortiere alle Werte in aufsteigender Reihenfolge

$$x_{(1)} \le x_{(2)} \le \ldots \le x_{(n-1)} \le x_{(n)}$$

$$r_m = \frac{\max\{x_{(n)} - \bar{x}, \bar{x} - x_{(1)}\}}{s}$$

Ergebnis

$$\text{If } r_m > r_{m_{(P,n)}} \rightarrow \text{Ausreisser erkannt } (x_{(1)} \text{or } x_{(n)})$$

Trendtest nach Neumann

$$W = \frac{1}{(n-1) \cdot s^2} \cdot \sum_{i=1}^{n} (x_i - x_{i-1})^2$$

Ergebnis

If $W > W_{m_{(P,n)}} \rightarrow$ Trend erkannt

Wiederholgrenze r

$$r = t_{95\%, f=n-1} \cdot \sqrt{2} \cdot s$$

Ergebnisunsicherheit u

$$u = t_{95\%, f=n-1} \cdot \frac{s}{\sqrt{n}}$$

Vertrauensbereich

$$\text{obere Grenze} = \bar{x} + u$$
$$\text{untere Grenze} = \bar{x} - u$$

Robustheit

Die Grubbs und Dixon Ausreißertests und der Neumann-Trendtest werden wie bei der Präzision je Spalte durchgeführt.

Dixon

Sortiere alle Werte in aufsteigender Reihenfolge

$$x_{(1)} \le x_{(2)} \le \ldots \le x_{(n-1)} \le x_n$$

$$Q = \frac{x_{(n),j} - x_{(n-1),j}}{x_{(n),j} - x_{(1),j}} \text{ für } n \le 6$$

$$Q = \frac{x_{(n),j} - x_{(n-1),j}}{x_{(n),j} - x_{(2),j}} \text{ für } 7 \le n \le 12$$

Ergebnis

If $Q > Q_{(P,n)} \rightarrow$ Ausreisser erkannt $(x_{(1),j}$ or $x_{(n),j})$

Grubbs

Sortiere alle Werte in aufsteigender Reihenfolge

$$x_{(1)} \le x_{(2)} \le \ldots \le x_{(n-1)} \le x_n$$

$$r_m = \frac{\max\{x_{(n),j} - \bar{x}_j, \bar{x}_j - x_{(1),j}\}}{s_j}$$

Ergebnis

If $r_{m,j} > r_{m_{(P,n)}} \rightarrow$ Ausreisser erkannt $(x_{(1),j}$ or $x_{(n),j})$

Neumann Trendtest

Für alle Serien

Mittelwert

$$\bar{x}_j = \frac{\sum_{i=1}^{n_j} x_{i,j}}{n_j}$$

$$W_j = \frac{1}{(n_j - 1) \cdot s_j^2} \cdot \sum_{i=1}^{n_j} (x_{i,j} - x_{i+1,j})^2$$

Ergebnis

Wenn $W_j > W_{m_{(P,n)}} \rightarrow$ Trend erkannt

Standardabweichung

$$s_j = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n_j} (x_{i,j} - \bar{x}_j)^2}{n_j - 1}}$$

Cochran-Test für Varianzhomogenität

Test auf Cochran Varianzhomogenität für die selbe Anzahl von Proben n per Reihe, Anzahl der Reihen k > 2.

$$C = \frac{s^2_{\max}}{\sum_{j=1}^{k} s_j^2}$$

Ergebnis

Wenn $C > C_{(P,n)} \rightarrow$ keine Varianzhomogenität

Bartlett-Test auf Varianzhomogenität

Test auf Bartlett Varianzhomogenität für die selbe oder verschiedene Anzahl von Proben per Reihe, Anzahl der Reihen k > 2.

$$\chi^2 = \frac{1}{c} \cdot \left[2.3026 \cdot (N-k) \cdot \log s^2 - \sum_{j=1}^{k} (n_j - 1) \cdot \log s_j^2 \right]$$

$$N = \sum_{j=1}^{k} n_j$$

$$c = \frac{\sum_{j=1}^{k} \left[\frac{1}{n_j - 1} \right] - \frac{1}{N-k}}{3(k-1)} + 1$$

$$s^2 = \frac{\sum_{j=1}^{k} (n_j - 1) s_j^2}{N-k}$$

Ergebnis

Wenn $\chi^2 > \chi^2_{(P,k-1)} \rightarrow$ keine Varianzhomogenität

F-Test auf Varianzhomogenität

Test auf Varianzhomogenität mit dem F-Test for die selbe oder eine verschiedene Anzahl von Proben je Reihe, Anzahl der Reihen =2.

$$F = \max\left[\frac{s_1^2}{s_2^2}, \frac{s_2^2}{s_1^2}\right]$$

Ergebnis

Wenn $F > F_{(\alpha, n, m)} \rightarrow$ keine Varianzhomogenität

n = Freiheitsgrad Dividend
m = Freiheitsgrad Divisor

Wiederholstandardabweichung

$$s_r = \sqrt{\frac{1}{N-k}\sum_{j=1}^{k}(n_j - 1)s_j^2}$$

Standardabweichung des Mittelwerts

$$s_z = \sqrt{\frac{1}{k-1}\sum_{j=1}^{k} n_j(\bar{x}_j - \bar{x})^2}$$

Vergleichsstandardabweichung

$$s_R = \sqrt{\frac{1}{n_0}s_z^2 + \left(1 - \frac{1}{n_0}\right)s_r^2}$$

$$n_0 = \frac{1}{k-1}\left(N - \frac{1}{N}\sum_{j=1}^{k} n_j^2\right)$$

F-Test auf Varianzhomogenität

Test auf Varianzhomogenität mit dem F-Test für die selbe oder eine verschiedene Anzahl von Proben je Reihe, Anzahl Reihen > 2.

F-Test für $k > 2$, $\alpha = 1\%$:

$$F = \frac{s_z^2}{s_r^2}$$

Ergebnis

Robustheit OK, wenn $F \leq F_{\alpha, k-1, N-k}$

t-Test auf Robustheit

t-Test auf Robustheit für die selbe oder verschiedene Anzahl von Proben je Reihe, Anzahl Reihen =2.

t-Test für $k = 2$, $\alpha = 1\%$:

$$t = \frac{|\bar{x}_1 - \bar{x}_2|}{\frac{\sqrt{(n_1-1)s_1^2 + (n_2-1)s_2^2}}{(n_1+n_2-2)}} \sqrt{\frac{n_1 n_2}{n_1+n_2}}$$

Ergebnis

Robustheit OK, wenn $t \leq t_{\alpha, k-1, N-k}$

Horwitz-Test

Wenn die relative Standardabweichung kleiner ist als die über Horwitz definierte maximale, so ist das Verfahren robust.

Bei der Berechnung des Horwitz-Tests werden die Eingabewerte als prozentual vorausgesetzt (%). Wenn der Mittelwert der Eingabewerte 90.3 ist, so wird als Mittelwert 0.903 für die Horwitz-Berechnungen angenommen.

Horwitz-test Wiederholgrenze R

$$R = t_{95\%, f = N - k} \cdot \sqrt{2} \cdot s_R$$

Vergleichsgrenze r

$$r = t_{95\%, f = N - k} \cdot \sqrt{2} \cdot s_r$$

Ergebnisunsicherheit

Ergebnisunsicherheit (bei Wiederholbedingungen)

$$u_r = t_{95\%, f = N - k} \cdot \frac{s_r}{\sqrt{N}}$$

Ergebnisunsicherheit (bei Vergleichsbedingungen)

$$u_R = t_{95\%, f = N - k} \cdot \frac{s_R}{\sqrt{N}}$$

Mittelwert aller Mittelwerte

$$\bar{\bar{x}} = \frac{\sum_{j=1}^{k} \sum_{i=1}^{n_j} x_{ji}}{N}$$

Vertrauensbereiche

Wiederholbedingungen: $\bar{\bar{x}} \pm u_r$

Vergleichsbedingungen: $\bar{\bar{x}} \pm u_R$

Linearität

Zunächst werden die X- und Y-Werte in x- und y-Werte transformiert (bessere numerische Stabilität):

MAX = Maximumder X

MIN = Minimum der X

Skalierungsfaktor C

$$y = g_{k,0} + g_{k,1}x + g_{k,2}x^2 + \ldots + g_{k,k}x^k$$

$$A = \frac{2}{\mathrm{MAX} - \mathrm{MIN}}$$

$$B = \frac{\mathrm{MAX} - \mathrm{MIN}}{2}$$

Matrix X

$$X = \begin{bmatrix} 1 & x_1 & x_1^2 & x_1^3 & x_1^4 \\ 1 & x_2 & x_2^2 & x_2^3 & x_2^4 \\ 1 & x_3 & x_3^2 & x_3^3 & x_3^4 \\ \ldots & \ldots & \ldots & \ldots & \ldots \\ 1 & x_n & x_n^2 & x_n^3 & x_n^4 \end{bmatrix}$$

Vektor y

$$y = \begin{bmatrix} y_1 \\ y_2 \\ y_3 \\ \ldots \\ y_n \end{bmatrix}$$

Umkehrmatrizen K_k

$$K_k = (X_k^t X_k)^{-1}$$

wobei t die Transposition der Maxtrix ist, $k = 1, 2, 3, 4$

Polynomkoeffizienten g für Grad k

$$g_k = \begin{bmatrix} g_{k,1} \\ g_{k,1} \\ g_{k,2} \\ \cdots \\ g_{k,n} \end{bmatrix}$$

Quadratsumme der Residuen

$$SSDR_k = y'y - g_k^t X_k^t y, \; k = 1, 2, 3, 4$$

Reststandardabweichungen

$$s_{yk} = \sqrt{\frac{SSDR_k}{n-k-1}}$$

Varianzen der Polynomkoeffizienten

$$VAR(g_k) = s_{yk}^2 (X_k^t X_k)^{-1}, \; k = 1, 2, 3, 4$$

Varianzendifferenzen

$$\Delta S_k^2 = SSDR_k - SSDR_{k-1}, \; k = 1, 2, 3$$

Prüfgröße PG_k

$$PG_k = (n-k-2)\frac{SSDR_k - SSDR_{k+1}}{SSDR_{k+1}}, \; k = 1, 2, 3$$

Schwellenwert der F-Verteilung

$$PG_1 - \text{tab} = t^2_{95\%}(n-k-2)\,,\ k = 1, 2, 3$$

Urteil des F-Tests

$PG_1 \le PG_{1(\text{tab})}$ und $r_k \ge 95\%$: Funktion ist linear

$PG_1 \le PG_{1(\text{tab})}$ und $r_k < 95\%$: Funktion ist bedingt linear

$PG_1 > PG_{1(\text{tab})}$ und $PG_2 \le PG_{2(\text{tab})}$: Funktion ist quadratisch

$PG_i > PG_{i(\text{tab})}$ für $i = 1, 2$ and $PG_3 \le PG_{3(\text{tab})}$: Funktion ist kubisch

$PG_i > PG_{i(\text{tab})}$ für $i = 1, 2, 3$: Funktion ist höher als kubisch

Verfahrendstandardabweichung

$$s_{x_0} = \frac{s_{y,1}}{A \cdot g_{1,1}}$$

Relative Verfahrendstandardabweichung

$$V_{x_0} = \frac{s_{x_0}}{\bar{x}} \cdot 100\%$$

Methodenfähigkeit

Wenn “calculate Xb” während der Planung gewählt wurde, so wird Xb als der Mittelwert aller eingegebenen Werte berechnet.

Kurzzeitstreuung s_{st} und Langzeitstreuung s_{lt}

m=1, direkte Berechnung

$$s_{st} \text{ or } s_{lt} = \sqrt{\frac{1}{n_1 - 1} \sum_{i=1}^{n_j} (x_{i1} - \bar{x}_1)^2}$$

Anzahl der Reihen = 1, mit moving ranges

$$s_{st} \text{ or } s_{lt} = s_{AMR} = \frac{\sum_{i=2}^{m_j} |x_{i1} - \bar{x}_{i-1}|}{(n_1 - 1) \cdot 1.128}$$

bei Mehrfachbestimmungen per Reihe (m>1)

$$s_j = \sqrt{\frac{1}{n_1 - 1} \sum_{i=1}^{n_j} (x_{ij} - \bar{x}_j)^2}$$

$$s_{st} \text{ or } s_{lt} = \sqrt{\frac{1}{N - m} \sum_{j=1}^{m} (n_j - 1) s_j^2}$$

$$N = \sum_{j=1}^{m} n_j$$

Methodenfähigkeitsindex

Methodenfähigkeitsindex C_m (doppelseitig)

$$C_m = \frac{USL - LSL}{6s_{st}}$$

Korrigierter Methodenfähigkeitsindex C_{mk} (einseitig USL)

$$C_{mk} = \frac{USL - X_b}{3s_{st}}$$

Korrigierter Methodenfähigkeitsindex C_{mk} (einseitig LSL)

$$C_{mk} = \frac{X_b - LSL}{3s_{st}}$$

Methodeneffektivitätsindex

Methodeneffiktivitätsindex P_m (doppelseitig)

$$P_m = \frac{USL - LSL}{6s_{lt}}$$

Korrigierter Methodeneffiktivitätsindex P_{mk} (einseitig USL)

$$P_{mk} = \frac{USL - X_b}{3s_{lt}}$$

Korrigierter Methodeneffiktivitätsindex P_{mk} (einseitig LSL)

$$P_{mk} = \frac{X_b - LSL}{3s_{lt}}$$

Ergebnis

Wenn $R \le C_m$ und $'_{CCmk} \le S \rightarrow$ Methode nicht zuverlässig

Wenn $S \le C_m$ und $C_{mk} \le T \rightarrow$ Methode ist relativ zuverlässig

Wenn $T \le C_{m\ n}$ $\rightarrow$ Methodenfähigkeit ist gegeben

Nachweis- und Bestimmungsgrenze

Formeln gemäß DIN 32645

Nachweisgrenze / Leerwertverfahren

Kritischer Wert

$$y_k = \bar{y}_b + \sqrt{\frac{1}{n-1}\left(\sum_{i=1}^{n}(y_i^2) - n\bar{y}^2\right)} \cdot t_{99\%(n-2)} \cdot \sqrt{\frac{1}{m} + \frac{1}{n}}$$

Nachweisgrenze

$$x_N = \frac{y_k - \bar{y}}{b}$$

Nachweisgrenze / Kalibrierkurverfahren

Kritischer Wert

$$y_k = a + t_{99\%(n-2)} \cdot \sqrt{\frac{s_{y_1}^2}{m} + s_a^2}$$

(mit m= Prognoseintervall =1)

Nachweisgrenze

$$x_n = \frac{y_k - a}{b}$$

Bestimmungsgrenze

$$x_B = h \cdot s_{x0} \cdot t_{99\%(n-2)} \sqrt{\frac{1}{m} + \frac{1}{n} + \frac{(h \cdot x_N - \bar{x})^2}{\sum_{i=1} (x_i - \bar{x})^2}}$$

mit s_{x0} = Methodenstandardabweichung

$$s_{x0} = \frac{\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n} (y_i - \hat{y})^2}{n-2}}}{b} \quad \text{and} \quad h = \frac{1}{\text{Relativer Ergebnisfehler}}$$

Accuracy

Sollwertvergleich

Mittelwert

$$\overline{\Delta x} = \bar{x} - \mu$$

Standardabweichung der Differenzen

$$s_{\Delta x} = \sqrt{\frac{1}{n-1}\left[\sum_{i=1}^{n} \Delta x_i^2 - n(\overline{\Delta x})^2\right]}$$

t-Test

$$t = \frac{|\overline{\Delta x}|}{s_{\Delta x}}\sqrt{n}$$

Ergebnis

If $t \le t_{\alpha(n-1)} \rightarrow$ Sollwert eingehalten

If $t > t_{\alpha(n-1)} \rightarrow$ Sollwert nicht eingehalten

Wilcoxon-Test (Vorzeichenrangtest)

$$T^+ = \sum_{\substack{i=1 \\ |\Delta x| \neq 0}} c_i R_i \qquad \text{mit} \qquad \begin{aligned} c_i &= 1 \text{ für } \Delta x > 0 \\ c_i &= 0 \text{ für } \Delta x \le 0 \end{aligned}$$

Ergebnis

Wenn $W_{n-k,\frac{\alpha}{2}} \le T^+ \le W_{n-k,1-\frac{\alpha}{2}}$ $\rightarrow$ dann gibt es keinen systematischen Fehler.

Vergleich zweier unabhändiger Stichproben

Differenzen

$$d_i = x_i - y_i \text{ for } i = 1, 2, \ldots, n$$

Mittelwert und Standardabweichung

$$\bar{d} = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^{n} d_i$$

$$s_d = \sqrt{\frac{1}{n-1} \left[\sum_{i=1}^{n} \Delta d_i^2 - n(\bar{d})^2 \right]}$$

t-Test

$$t = \frac{|\bar{d}|}{s_d} \sqrt{n}$$

Ergebnis

Wenn $t \leq t_{\alpha(n-1)} \rightarrow$ Sollwert eingehalten

Wenn $t \leq t_{\alpha(n-1)} \rightarrow$ Sollwert nicht eingehalten

Recovery

Matrizenberechnungen wie bei Linearität.

Steigung

$$b = \frac{A \cdot g_{1,1}}{C}$$

Achsenabschnitt

$$a = \frac{g_{1,1} - AB \cdot g_{1,1}}{C}$$

Standardabweichung

$$s_a = \sqrt{\left(\frac{1}{C}\right)^2 \cdot Vg_{k,00} + \left(\frac{AB}{C}\right)^2 \cdot Vg_{k,11} - 2\left(\frac{AB}{C^2}\right) \cdot CVg_{k,01}}$$

$$s_b = \sqrt{\left(\frac{A}{C}\right)^2 \cdot Vg_{k,00}}$$

Methodenstandardabweichung

$$s_{x_0} = \frac{s_{y1}/C}{a} \quad \text{relativ:} \quad V_{x_0} = \frac{s_{x_0}}{\bar{x}} \cdot 100\%$$

t-Test

$$t_a = \frac{|a|}{s_a} \qquad t_b = \frac{|1-b|}{s_b}$$

Ergebnis

If $t_a \le t_{\alpha(n-3)} \rightarrow$ kein konstanter systematischer Fehler

If $t_b \le t_{\alpha(n-3)} \rightarrow$ kein proportionaler systematischer Fehler

Selektivität

Standardadditionsverfahren

Linearität

ohne Matrix: $y = A + Bx$

mit Matrix: $y' = A' + B'z$

Überprüfung der Standardabweichungen mit dem F-Test

$$F = \max\left|\frac{s_B}{s_{B'}}, \frac{s_{B'}}{s_B}\right|$$

If $F \leq F_{\alpha,\,(n-2,\,m-2)} \rightarrow$ Varianzhomogenität

t-Test für Steigungen

$$t = \frac{|B - B'|}{\sqrt{\frac{(n-2)s_{y1}^2 + (m-2)s_{y'1}^2}{m+n-4}\left[\frac{s_B^2}{s_{y1}^2} + \frac{s_{B'}^2}{s_{y'1}^2}\right]}} \cdot \sqrt{\frac{n \cdot m}{n+m}}$$

Ergebnis

$Wenn \quad t \leq t_{\alpha,\,(n+m-4)} \rightarrow$ kein Unterschied

Gehalt

$$x_P = \frac{|A'|}{|B'|}$$

Standardabweichung Gehalt

$$s_{x_p} = \frac{|s_{y'1}|}{|B'|} \cdot \sqrt{1 + \frac{1}{m} + \frac{(A' - \bar{y}')^2}{m}}{B'^2 \sum_{i=1} (z_i - \bar{z})^2}$$

Erweitertes Aufstockverfahren

Berechnung von a und b

$$a_i = 2x_{2i} - x_{1i}$$

$$b_i = \frac{x_{3i} - x_{1i}}{z}$$

Mittelwerte

$$\bar{a} = \frac{\sum_{i=1}^{n} a_i}{n} \qquad \bar{b} = \frac{\sum_{i=1}^{n} b_i}{n}$$

Standardabweichung

$$s_a = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n} a_i^2 - \frac{\left(\sum_{i=1}^{n} a_i\right)^2}{n}}{n-1}} \qquad s_b = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n} b_i^2 - \frac{\left(\sum_{i=1}^{n} b_i\right)^2}{n}}{n-1}}$$

t-Werte

$$t_a = \frac{|\bar{a}|}{s_a}\sqrt{n} \qquad t_b = \frac{|\bar{b}|}{s_b}\sqrt{n}$$

Ergebnis

If $t_a \leq t_{\alpha,(n-1)} \rightarrow$ kein konstanter systematischer Fehler

If $t_b \leq t_{\alpha,(n-1)} \rightarrow$ kein proportionaler systematischer Fehler

Chromatographie

Relative Retentionszeit

$$\alpha_{1,2} = \frac{t_{R2} - t_0}{t_{R1} - t_0}$$

Auflösung

$$R_{1,2} = 2\frac{(t_{R2} - t_0) - (t_{R1} - t_0)}{w_1 + w_2}$$

Ergebnis

If $R \geq 1.5 \rightarrow$ Selektivität i.O.

Ring Experiment

Die Berechnungen des Ringversuchs sind mit denen der Robustheit identisch mit folgender Ausnahme: Bei der Standardkonfiguration für den Ringversuch wird für die Berechnung der Wiederholgrenze r und der Vergleichsgrenze R nach DIN ISO 5725 der Faktor 2.8 verwendet.

Anhang B
Qualifizierungstests

MVP kann die folgenden Qualification Prozeduren selbstständig durchführen, um einen gesicherten Programmeinsatz zu ermöglichen:

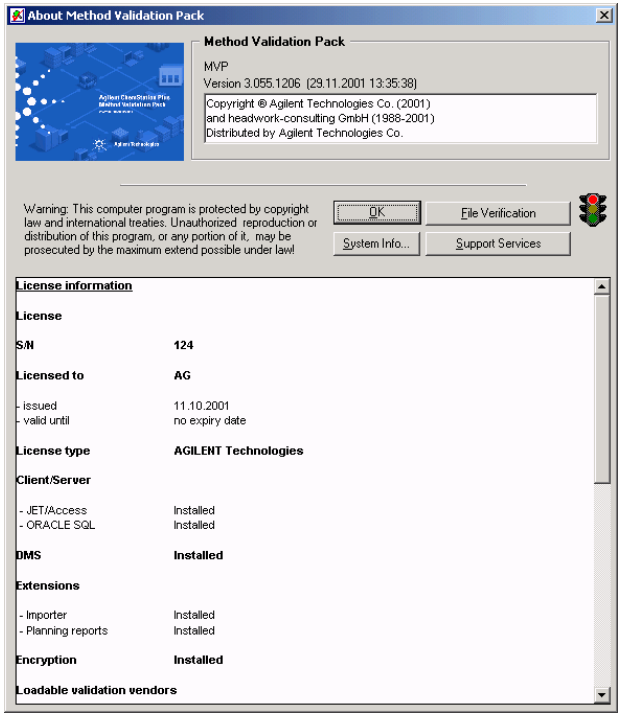

About Method Validation Pack
Method Validation Pack
MVP
Version 3.055.1206 (29.11.2001 13:35:38)
Copyright © Agilent Technologies Co. (2001)
and headwork-consulting GmbH (1988-2001)
Distributed by Agilent Technologies Co.
Warning: This computer program is protected by copyright law and international treaties. Unauthorized reproduction or distribution of this program, or any portion of it, may be prosecuted by the maximum extend possible under law!
OK
File Verification
System Info...
Support Services
License information
License
S/N 124
Licensed to AG
- issued 11.10.2001
- valid until no expiry date
License type AGILENT Technologies
Client/Server
- JET/Access Installed
- ORACLE SQL Installed
DMS Installed
Extensions
- Importer Installed
- Planning reports Installed
Encryption Installed
Loadable validation vendors

Abbildung 52 About-Dialog mit IQ und OQ/PV Funktionen

File Verification/Installation Qualification (IQ)

Die Installation Qualification stellt sicher, daß das Programm korrekt installiert ist, d.h. alle notwendigen Programmkomponenten in den korrekten Versionen vorhanden sind.

- METHOD VALIDATION PACK.exe
- ValMathGer.dll
- ValMathEng.dll
- ValMathGerS.dll
- ValMathEngS.dll
- ValKonv.dll
- V2KUtilities.dll
- DMS.ocx
- V2KAddon.ocx
- MVPatch.exe
- MVClient.exe
- MV.macro
- MVSetup.exe

Bei nicht exakter Übereinstimmung schlägt die File Verification fehl. Die folgenden Dateien werden ebenfalls überprüft; nicht-exakte Übereinstimmung führt aber lediglich zu einer Warnung.

- ValMathGer.dll
- ValMathEng.dll
- ValMathGerS.dll
- ValMathEngS.dll
- ValKonv.dll
- V2KUtilities.dll
- DMS.ocx
- V2KAddon.ocx
- prg.ico

- splash.bmp oder default.bmp
- Auto_req_eng.org
- Auto_req_ger.org
- VSFlex7.ocx
- ActBar.ocx
- TX4OLE.ocx
- TX32.dll
- TX_htm32.dll
- TX_rtf32.dll
- TX_bmp32.flt
- TX_tif32.flt
- TX_wmf32.flt
- TX_word.dll
- olch2x32.ocx
- olch3x32.ocx

In jedem Fall muß die Performance Qualification ausgeführt werden, um die Validität der Ergebnisse zu gewährleisten.

Performance Qualification (OQ/PV) - Support Services

Die volle OQ/PV der MVP Software deckt die MVP Funktionalität und die Interaktion mit der ChemStore Datenbank und ChemStation für die Datenaquisition ab. Die Performance qualification des Agilent ChemStation Plus METHOD VALIDATION PACK muß daher von Agilent Servicepersonal durchgeführt werden.

Die Performance Qualification garantiert, daß das Programm zu denselben Ergebnissen wie bei der Validierung gelangt.

Anhang C
Fehler Meldungen

Agilent ChemStation Plus METHOD VALIDATION PACK erkennt die Eignung der verwandten Formeln und Verfahren für die anfallenden Daten, fängt diesbezügliche Fehler ab und gibt eine entsprechende Meldung aus.

Da die verwandten Formeln und Verfahren allen üblicherweise anfallenden Daten gerecht werden, werden Sie diese Fehlermeldungen in der Regel nicht zu sehen bekommen.

Fehlermeldungen der Funktions- bibliothek

Bei einigen Prüfpunkten liegen für die anfallenden Tests nicht die für ein Urteil notwendigen Tabellenwerte vor, wenn die Zahl der gemessenen Werte zu hoch oder die Konfiguration ungewöhnlich ist. Dann erfolgt im Reportausgabefenster von Agilent ChemStation Plus METHOD VALIDATION PACK die Meldung:

```
The following error occurred during calculation:
Name of error: no table value
Error type 10
```

In sehr seltenen Fällen ist die Anzahl oder die Struktur der eingegebenen Daten unverträglich mit den verwandten Formeln und Verfahren. Dies wird durch METHOD VALIDATION PACK erkannt. Dann erfolgt im Reportausgabefenster von METHOD VALIDATION PACK eine Fehlermeldung:

```
The following error occurred during calculation:
Name of error: error in mathematical library
```

Die folgenden Berechnungsfehler können auftreten:

0 - Division durch 0

1 - Logarithmus einer negativen Zahl

2 - Wurzel einer negativen Zahl

3 - Gültiger Bereich unterschritten (Underflow)

4 - Gültiger Bereich überschritten (Overflow)

5 - Anderer Fehler

6 - Präzisionsverlust

7 - Fehlerpuffer voll

8 - Singuläre Matrix konnte nicht invertiert werden

9 - Speicheranforderung fehlgeschlagen (Speichermangel?)

10 - Kein Tabellenwert vorhanden

Im Falle vonProblemen mit dem User Interaface schreibt METHOD VALIDATION PACK Log-Informationen in die Datei “method validation pack.log”. Sie können sich diese Datei mit dem DB-Installer Programm ansehen oder über einen Editor (z.B. Notepad).

Bitte halten Sie diese Datei verfügbar, wenn Sie mit dem Support telefonieren, da sie wichtige Informationen über aufgetrenen Problem und Fehler enthält, insbesondere eine Beschreibung und - hoffentlich - der Grund des Auftretens.

Anhang D
Bekannte Probleme

Hier werden diejenigen Punkte bei der Programmbedienung aufgeführt, die bei der Benutzung der aktuellen METHOD VALIDATION PACK Version unangenehm auffallen können.

- Der Internet Explorer 4.01/5.00 ist zur Zeit für den Programmbetrieb notwendig und muß daher installiert sein.
- METHOD VALIDATION PACK überprüft beim Programmstart, ob ein Drucker installiert ist. Falls nicht, so wird das Programm beendet. Der Grund dafür liegt in der integrierten Textverarbeitung, die für eine korrekte Formatierung die Metrik des angeschlossenen Druckers benötigt. Es ist dabei ohne Bedeutung, ob es sich um einen Netzwerkdrucker oder einen lokalen Drucker handelt.
- Falls bei der Konvertierung von alten VALIDAT for Windows 1.31 Dateien Probleme auftreten, so senden Sie uns diese bitte zu, damit der Konverter angepaßt werden kann. Da die inhaltliche Struktur einer neuen VDB-Validierungsdatei von den alten VAL-Dateien abweicht, ist eine exakte 1:1-Kopie nicht möglich. Insbesondere können fehlerhafte alte Validierungsfiles eventuell nicht korrekt konvertiert werden - Sie wollten also nach erfolgtem Import die neue Validierungsatei überprüfen und eventuell korrigieren.
- Beim Import einer alten Validierung werden die alten Konfigurationswerte nicht ausgelesen. Vielmehr wird die aktuelle globale Konfiguration benutzt und in die konvertierte Validierung übernommen. Bitte überprüfen Sie daher auch die Konfigurationswerte Ihrer konvertierten Validierungen.

- METHOD VALIDATION PACK installiert eine Reihe von Komponenten auf Ihrem Rechner, die (zum Teil) auch von anderen Programmen benutzt werden können. Dabei befolgt METHOD VALIDATION PACK bei der Installation dieser Dateien die üblichen Konventionen (Überprüfung der Versionsnummer und des Datums etc.). Sollte ein Programm nach der Installation von METHOD VALIDATION PACK nicht mehr funktionieren, so ist zu vermuten, eine eine aktuellere Komponente für dieses Programm ein Problem darstellt. Bitte wenden Sie sich in einem solchen Fall an den Hersteller des entsprechenden Programms.
- Sollte METHOD VALIDATION PACK selbst nach dem Update eines anderen Programms nicht mehr laufen, so melden Sie und bitte den Namen dieses Programms und - falls möglich - welche Dateien von diesem Programm aktualisiert wurden.
- Falls Ihnen Probleme bei der Benutzung von METHOD VALIDATION PACK auffallen, so melden Sie uns diese bitte. Dabei ist es gleichgültig, ob es sich um Fehler, kleine Unstimmigkeiten oder Wünsche für eine neue Version handelt. Wir werden uns bemühen, alle Anregungen zügig in die neuen Versionen einfließen zu lassen.
- Wenn Mehrfachbestimmungen und Mehrfachinjektionen kombiniert werden, können sowohl die Dateneingabegrids, als auch die Reportausgaben etwas unübersichtlich werden - dies dies nicht vermeidbar und daher auch kein Fehler. Die Reportformatierung ist ein fortlaufender Prozess und wird in den weiteren Versionen von METHOD VALIDATION PACK optimiert werden.

Anhang E
Glossar

Begriff	Definition
Nachweis- und Bestimmungsgrenze	Die Bestimmungsgrenze ist der kleinste, mit einer festzulegenden statistischen Wahrscheinlichkeit erkennbare Gehalt eines Stoffes, der bei einmaliger Analyse quantitativ nachgewiesen werden kann. Nach der ICH-Richtlinie kann die Nachweis- und Bestimmungsgrenze basierend auf der Standardabweichung des Signals und der Kalibrierfunktion (Steigung) ermittelt werden.
Erweitertes Aufstockverfahren	Das erweiterte Aufstockverfahren erlaubt die Ermittlung konstanter und systematischer Abweichungen auch dann, wenn keine Proben mit bekannten Gehaltswerten vorliegen (im Gegensatz zum Soll/Ist-Vergleich). Es eignet sich für Analysenmethoden, die aus den Einzelschritten Einwiegen, Lösen, Messen aufgebaut sind. Der nicht fehlerbehaftete Analysewert muss der Einwaage proportional sein und der Analyt muss zur Probe in definierter Menge zudosierbar sein.
Richtigkeit	Richtigkeit ist ein qualitativer Begriff und beschreibt das Ausmaß der Annäherung des Erwartungswertes an den richtigen Wert. Die Richtigkeit wird von systematischen Abweichungen beeinflußt. Man unterscheidet zwischen konstanten und proportionalen systematischen Abweichungen. Konstante systematische Abweichungen liegen vor, wenn die Abweichungen unabhängig von der Konzentration des zu bestimmenden Stoffes sind (z.B. Blindwerte). Liegt eine (proportionale) Abhängigkeit von der Konzentration vor, spricht man von proportionalen systematischen Abweichungen (z.B. Matrixeffekte). Als quantitatives Maß für die Richtigkeit kann die systematische Ergebnisabweichung angegeben werden.

Begriff	Definition
Kalibrierfunktion	Die Kalibrierfunktion ist der funktionale Zusam-menhang zwischen dem Erwartungswert einer Meßgröße (z. B. Extinktion) und dem Gehalt (z. B. Massenkonzentration); bei einer Kalibrierung wird der Standard (mit vorausgesetztem Inhalt) zur Ermittlung der Kalibrierfunktion analysiert.
Kalibrierkurvenverfahren	Hier müssen zur Ermittlung der beiden Werte Konzentration und Messwerte angegeben werden.
Leerwertverfahren	Für die Ausführung dieses Verfahrens werden nur die Meßwerte und das Steigungsmaß der Kalibrierfunktion gebraucht.
Linearität	Hier wird eine lineare (auch gewichtete) Regres-sion nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate für das Modell y=ax+b berechnet. Mit dem optionalen Test auf Proportionalität soll überprüft werden, ob die Verwendung einer Einpunktkalibrierung zulässig ist. Dazu wird an einem vorgegebenen Konzentrationsniveau anhand von echten Mehrfachbestimmungen überprüft, wie sich Abweichungen auf die Gehaltsbestimmung einer Einpunktkalibrierung auswirken.
Methodenfähigkeit	Die Methodenfähigkeit gibt Aufschluss über die Beziehung der durch den Messvorgang verursachten Streuung der Messwerte zu einer Forde-rung (z.B. Spezifikation). Sie nimmt eine Sonderstellung unter den Begriffen der Validierung ein, da sie keine ausschließlich auf die Analysenmethode bezogene Eigenschaft ist.
Methodenvergleich	Gemäß ICH-Richtlinie kann die Richtigkeit durch den Vergleich mit einer zweiten bereits validierten Methode belegt werden. Dabei werden auf verschiedenen Konzentrationen die Differenzen der Messwerte gebildet. Falls der Mittelwert der Differenzen kleiner als der Vertrauensbereich ist, so wird eine ausreichende Wiederfindung festgestellt. Wenn das Konfidenzband 0 enthält und der VK der der Differenzen kleiner als ein vorgebbarer Sollwert ist, so wird das Verfahren als präzise angesehen.
Nachweisgrenze	Die Nachweisgrenze ist der kleinste, mit einer festzulegenden statistischen Wahrscheinlichkeit erkennbare Gehalt eines Stoffes, der bei einmaliger Analyse qualitativ nachgewiesen werden kann. Nach der ICH-Richtlinie kann die Nachweis- und Bestimmungsgrenze basierend auf der Standardabweichung des Signals und der Kalibrier-funktion (Steigung) ermittelt werden.
Präzision	Präzision beschreibt das Ausmaß an Übereinstimmung zwischen Ergebnissen, wie sie bei wiederholter Anwendung einer festgelegten Analysenmethode gewonnen werden. Durch Überwachen der Präzision werden zufällige Fehler erfaßt.

Begriff	Definition
Proportionale systematische Abweichung	siehe Richtigkeit
Ringversuch	Hier wird überprüft, ob die Abweichungen der Einzelwerte von den Labormittelwerten rein zufälliger Natur sind und somit eine Abgrenzung zwischen zufallsbedingten Abweichungen (und somit unvermeidbar) oder nicht zufälligen Abweichungen (z. b. apparativ, methodisch oder personell bedingt) möglich ist.
Robustheit	Hier wird überprüft, ob die Abweichungen der Einzelwerte von den Labormittelwerten rein zufälliger Natur sind und somit eine Abgrenzung zwischen zufallsbedingten Abweichungen (und somit unvermeidbar) oder nicht zufälligen Abweichungen (z. b. apparativ, methodisch oder personell bedingt) möglich ist. Vergleich gegen Referenz: Bei diesem vereinfachten Verfahren wird die Robustheit mit Hilfe von t-Test, F-Test und dem Sollwert Standardabweichung (typischerweise Ergebnis der Präzision) untersucht.
Selektivität	Selektivität ist die Fähigkeit der Analysenmethode, den zu bestimmenden Stoff von anderen in der Probe zu unterscheiden. In der Chromatographie kann die Selektivität über eine relative Retention von Analyt und Störsubstanzen beschrieben werden. Ein Chromatogramm (WMF- oder BMP-Format) kann optional importiert werden.
Signal-/Rauschverhältnis	Nach der ICH-Richtlinie kann die Nachweis- und Bestimmungsgrenze basierend auf dem Signal-/Rauschverhältnis und durch "Visual Evaluation" ermittelt werden. Dazu ist es erforderlich, ein Chromatogramm zu importieren (im BMP- oder WMF-Format).
Standardadditionsverfahren	Insbesondere bei spurenanalytischen Bestimmungen können Steigung und Linearität der mit matrixfreien Proben erstellten Kalibrierfunktion verändert werden. Solche Effekte lassen sich durch Standaraddition des Analyten zu einer matrixbehafteten Realprobe erkennen. Konstante systematische Abweichungen können so allerdings nicht erkannt werden.
Validierung	Bestätigen aufgrund einer Untersuchung und durch Führung eines Nachweises, daß die besonderen Forderungen für einen speziellen, vorgesehenen Gebrauch erfüllt worden sind.
Wahre Wert	Der wahre Wert ist der unbekannte, tatsächliche Merkmalswert.

Begriff	Definition
Wiederfindungsrate	Der Soll/Ist Vergleich dient zur Ermittlung konstanter und proportionaler systematischer Abweichungen. Es müssen eine Reihe Proben mit unterschiedlichem Gehalt zur Verfügung stehen, und es muss Linearität gegeben sein. Die Gehaltswerte müssen dabei mit größenordnungsmäßig höherer Genauigkeit bekannt sein, als die zu prüfende Analysenmethode erwarten lässt.
Wiederholbarkeit	Wiederholbarkeit aus der Linearität: Für diesen Prüfpunkt werden Mehrfachinjektionen benötigt. Eine Beurteilung der Ergebnisse findet mit Hilfe der relativen Standardabweichung VK statt.

Anhang F
Zusammenarbeit von ChemStation Plus und Method Validation Pack

ChemStation Plus Module und ihre Funktionen im Methodenvalidierungsprozeß 166
Allgemeine Konfiguration 167
Erweiterte Planung 169
Study-Erzeugung und Erzeugung des Methodenvalidierungssequenztemplates 171
Die Verwaltung von MVP Daten als ChemStation Plus Custom Fields 176
Datenvervollständigungsassistent 177
Benutzerverwaltung 179
ChemStation 180

METHOD VALIDATION PACK ist mit seinen einzigartigen Addon-Modulen nahtlos in ChemStation/ChemStore integriert.

Dieses Modul unterstützt:

- Erweiterte Konfiguration
- Erweiterte Planung
- Erzeugung der Study
- Erzeugung des Sequenztemplates
- Automatischer Import der Studydaten
- Assistent für die Datenvervollständigung

Validierung, Komponenten and Prüfpunkte

Hinweis

Validierung ist der formale und systematische Nachweis, daß eine Analysenmethode mit genügender und definierter Zuverlässigkeit die beabsichtigte Bewertung von Qualitätsmerkmalen des geprüften Produktes ermöglicht.

Dies wird in verschiedenen Richtlinien definiert (ICH, DIN, ISO). Validierte Methoden sind eine notwendige Voraussetzung für erfolgreiche Audits in regulierten Umgebungen (z.B. FDA).

Eine Validierung im METHOD VALIDATION PACK besteht aus Komponenten und Prüfpunkten.

Komponenten und Compounds

Beim Datentransfer aus ChemStation Plus vergleicht der MVP client den Komponentennamen aus MVP mit dem Compound Namen aus der Kalibrierung. Wenn es keine Übereinstimmung zwischen dem Compound Namen und dem Komponentennamen aus MVP gibt, so werden Sie aufgefordert, eine manuelle Zuordnung vorzunehmen (egal ob es sich um kalibrierte oder unkalibrierte Peaks handelt).

Das folgende Beispiel illustriert den Unterschied zwischen einem ChemStation Plus Compound und einer MVP Komponente.

Eine Komponente ist ähnlich zu einer ChemStation *Compound*, kann jedoch mehr. Eine übliche Validierung könnte folgendermaßen aufgesetzt werden:

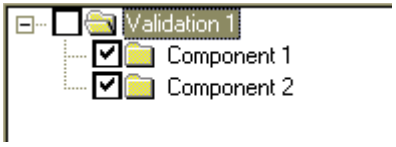


Abbildung 53 Grundlegende Validierungsstruktur mit 2 Komponenten

Sie können nun Prüfpunkte zu den Komponenten hinzufügen...

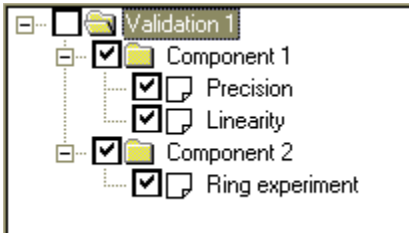


Abbildung 54 Vollständige Validierungsstruktur mit Prüfpunkten

und die Planung durch Ausfüllen der Planungsdialoge vervollständigen. Details des Hinzufügens von Komponenten und der Planung finden Sie unter “Planung einer Validierung" auf Seite 63.

Nun werden Daten eingegeben (entweder manuell bei Nicht-Agilent-Fremdsystemen oder Systemen, die nicht PC-gestützt arbeiten; durch den Dateimport oder per Study-Import, siehe unten) und Grafiken und Reports können erzeugt werden.

Nach der Vervollständigung der Dateneingabe für die initiale Validierung und Reporterzeugung finden Sie eventuell die Ergebisse nicht zufriedenstellend. Um den Grund für die nicht zufriedenstellenden Ergebnisse festzustellen (dieser kann in der Methode oder der Planung liegen), wollen Sie nun einige Vergleiche durchführen, z.B. Präzision und Linearität mit Mehr Datenprüfen. Dazu können Sie eine Kopie von Komponente 1 anlegen, indem Sie die Komponente auf die “Validation 1”-Zeile ziehen. MVP fragt Sie dann, ob Sie die Komponente verschieben, die Planung kopieren oder aber eine vollständige Kopie (inkl. der Meßdaten) machen wollen:

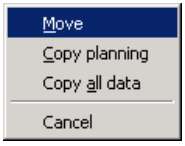


Abbildung 55 Popup-Dialog bei der Manipulation der Validierungsstruktur

Um einen Vergleich mit mehr Daten durchzuführen, wählen Sie bitte “Copy planning”.

MVP erzeugt eine neue Komponente “Copy of component 1”:

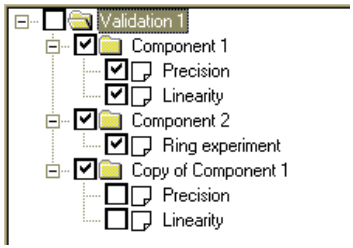


Abbildung 56 Kopie von Component 1

Sie können alle Einträge in der hierarchischen Liste genau wie im Microsoft Windows Explorer umbennen, d.h. klicken Sie auf einen Eintrag und der Editmodus wird aktiviert, Sie können den Eintrag umbenennen.

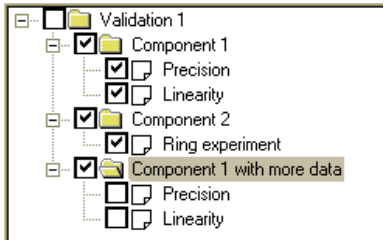


Abbildung 57 Umbenannte Kopie von Component 1

Rufen Sie nun die Planungsdialoge der “Component 1 with more data” Prüfpunkte auf und passen Sie die Werteanzahl an (e.g. 8).

Vorausgesetzt Sie haben Ihre Daten bereits in der Präzision von Komponente 1 eingegeben, so können Sie nun beide Datenfenster öffnen und die Daten kopieren:

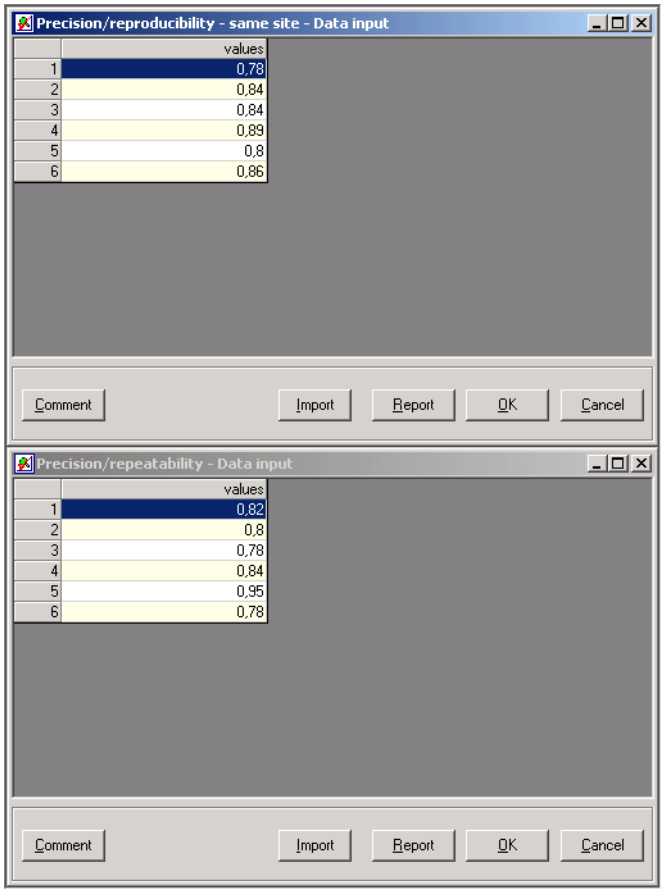


Abbildung 58 Dateineingabefenster für direkten Datenaustausch

Sie können die Daten per Clipboard oder über Ziehen mit der Maus kopieren. Zum Ziehen der Daten selektieren Sie die Quelldaten (wichtig: bei einer mehrzeiligen Auswahl müssen Sie die Maustaste außerhalb der Zellen loslassen).

Nun bewegen Sie die Auswahl mit der rechten Maustaste während Sie die Shift-Taste der Tastatur gedrückt halten. Lassen Sie die Maustaste auf der ersten Zelle des Zielbereichs los. MVP kopiert alle Daten.

Sie können jetzt zusätzliche Werte in das Datengrid eingeben, um die Präzisiondaten von “Component 1 with more data” zu komplettieren. Sie können dann die Reports für beide Prüfpunkte und/oder Komponenten erzeugen, um die Ergebnisse zu vergleichen.

Dies ist der Grund, warum MVP nicht den Terminus Compound sondern Komponente benutzt. Eine Komponente ist mehr als eine analytische Komponente. Der Vorteil des Komponentenprinzips ist die Möglichkeit, Ihre Methodenvalidierungsexperimente und -ergebnisse zu prüfen und zu verbessern bei voller Nachvollziehbarkeit und Datenintegrität.

Eine andere Anwendung der “intelligenten Kopie” von MVP ist die Umsortierung der Reihenfolge. Dies geschieht genau wie das Kopieren einer Komponente. Wählen Sie Prüfpunkte und/oder Komponenten aus und bewegen Sie auf ein anderes Element der Validierung. Sie können auch Daten zwischen Validierungen kopieren oder bewegen und damit Gesamtvalidierungen aus einfachen Einzelvalidierungen erzeugen.

Schritt-für-Schritt Ausführung einer Methodenvalidierung.

Schritt 1 Prüfpunktauswahl und Prüfpunktplanung

Schritt 2 Dateneingabe

Schritt 3 Ergebniserzeugung = Reporterzeugung

Schritt 1: Prüfpunktauswahl

Ein Prüfpunkt ist die Implementation einer Berechnungsmethode in MVP. Er enthält die Planung (Festlegung der Datenstruktur), die Daten selbst (entweder manuell eingegeben oder automatisch importiert) und einige Optionen (z.B. grafische Einstellungen).

Die folgenden Prüfpunkte werden von MVP unterstützt:

- Präzision
- Robustheit
- Methodenfähigkeit
- Linearität
- Kalibrierfunktion
- Nachweis- und Bestimmungsgrenze
- Richtigkeit
- Selectivität/Spezifität
- Ringversuch

Einige dieser Prüfpunkte enthalten in Übereinstimmung mit den verschiedenen Anforderungen von ICH, USP und anderen regulativen Richtlinien mehrere Berechnungsverfahren /z.B. Richtigkeit). Der Planungsdialog eines Prüfpunktes zeigt sowohl die zusätzlichen Einstellungen der MVP Integration, als auch eine kurze Hilfe für die Auswahl des richtigen Berechnungsverfahrens an

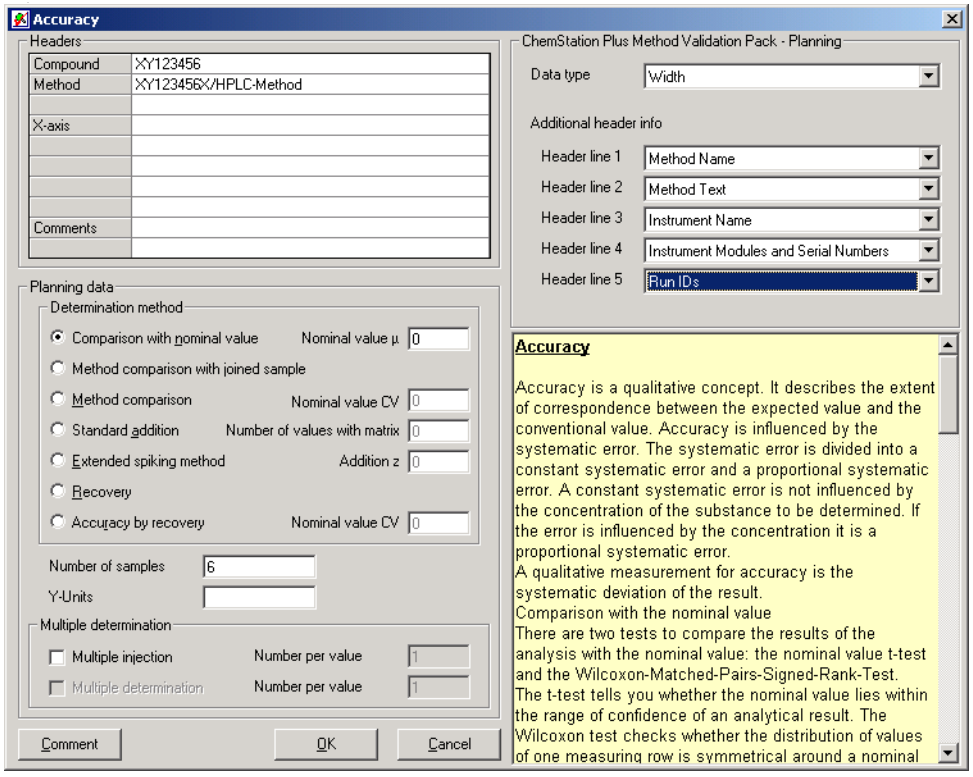

Accuracy
Headers
Compound
XY123456
Method
XY123456X/HPLC-Method
X-axis
Comments
ChemStation Plus Method Validation Pack - Planning
Data type
Width
Additional header info
Header line 1
Method Name
Header line 2
Method Text
Header line 3
Instrument Name
Header line 4
Instrument Modules and Serial Numbers
Header line 5
Run IDs
Planning data
Determination method
Comparison with nominal value
Nominal value µ
Method comparison with joined sample
Method comparison
Nominal value CV
Standard addition
Number of values with matrix
Extended spiking method
Addition z
Recovery
Accuracy by recovery
Nominal value CV
Number of samples
Y-Units
Multiple determination
Multiple injection
Number per value
Multiple determination
Number per value
Comment
OK
Cancel
Accuracy
Accuracy is a qualitative concept. It describes the extent of correspondence between the expected value and the conventional value. Accuracy is influenced by the systematic error. The systematic error is divided into a constant systematic error and a proportional systematic error. A constant systematic error is not influenced by the concentration of the substance to be determined. If the error is influenced by the concentration it is a proportional systematic error.
A qualitative measurement for accuracy is the systematic deviation of the result.
Comparison with the nominal value
There are two tests to compare the results of the analysis with the nominal value: the nominal value t-test and the Wilcoxon-Matched-Pairs-Signed-Rank-Test.
The t-test tells you whether the nominal value lies within the range of confidence of an analytical result. The Wilcoxon test checks whether the distribution of values of one measuring row is symmetrical around a nominal

Abbildung 59 Planungsdialog (Richtigkeit)

Abhängig vom Prüfpunkt können Sie die Datenstruktur wie folgt definieren:

- Anzahl der Datenpunkte (Proben)
- Definition des Berechnungsverdahrens (wo vorhanden)
- Auswahl der Mehrfachinjektionen (z.B. um ein gemitteltes Ergebnis von zwei oder mehr Läufen je Datenpunkt zu benutzen) und/oder (wenn anwendbar)
- Einheit der Daten
- Kopfdaten zu Informationszwecken
- Zusätzliche Daten (Sollwerte etc.)

Einige Prüfpunkte haben eine komplexere Struktur. Ringversuch, Robustheit und Methodenfähigkeit benutzen mehr als eine Datenspalte (Laborspalte, Serie) für die Dateneingabe. Daher müssen Sie die Anzahl der Werte je Spalte definieren.

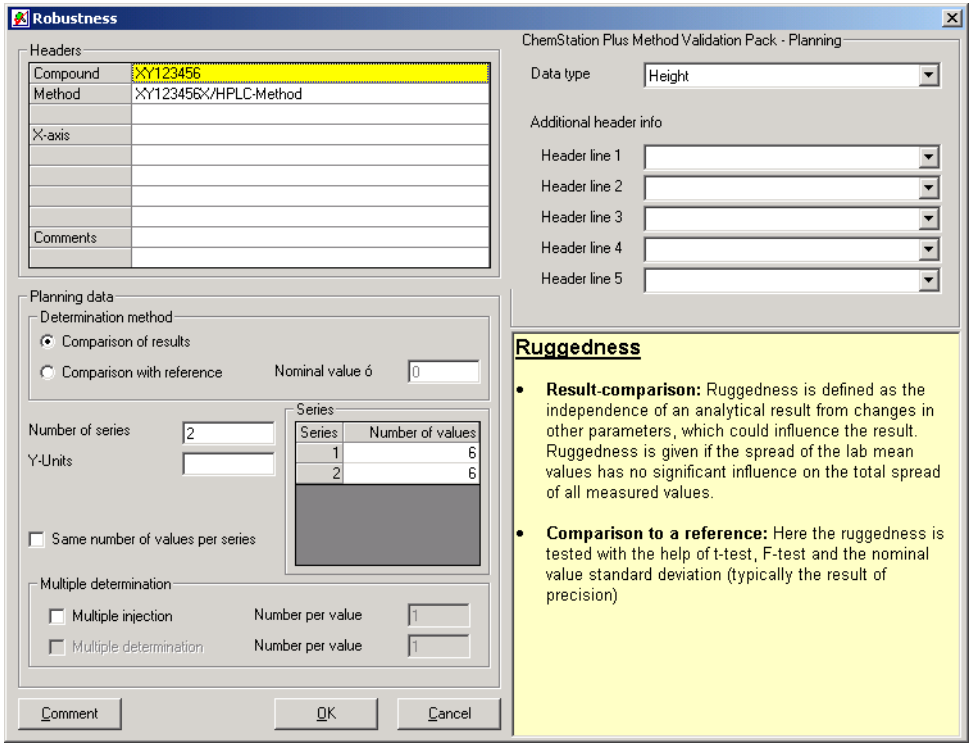


Abbildung 60 Beispiel Planungsdialog (Robustheit)

Schritt 2: Dateneingabe oder Import

Nach erfolgter Definition der Prüfpunkte können Sie die Daten eingeben (siehe oben) oder aber MVP für den Datentransfer mit Chemstation/ChemStore vorbereiten (siehe unten).

ChemStation Plus Module und ihre Funktionen im Methodenvalidierungsprozeß

Der Validierungsworkflow von METHOD VALIDATION PACK mit ChemStation Plus ist wie folgt:

METHOD VALIDATION PACK

- Start von METHOD VALIDATION PACK (entweder Standalone oder vom Review Client aus). Bitte stellen Sie die korrekte Anmeldung (Login) sicher - ein lokaler Login erlaubt den MVS Export in eine lokale ChemStore DB, ein Serverlogin (Oracle) erlaubt den Export in eine ChemStore-DB auf einem Server.
- Erzeugung einer neuen Validierung (Planung) und Speicherung der initialen DMS Revision (für Details der Valdierungsplanung siehe “Planung einer Validierung" auf Seite 63).
- Automatische Erzeugung des Sequenztemplates und er Study

ChemStation

- Aufruf des Method Validation Modus
- Lading einer MVP-erzeugten Sequenz
- Verfeinerung des Sequenzablaufes (Standards, Kalibrierung etc.) - *es ist nicht erlaubt, vom Sequenztemplate erzeugte Läufe zu duplizieren oder zu löschen*
- Start der Datenaquisition in Chemstation

METHOD VALIDATION PACK

- Laden der Validierung
- Laden der Studydaten und Start der Datenvervollständigung
- Anzeige der Datendialoge (wo nötig), um die Dateneingabe zu vervollständigen (z.B. Koncentrationen)
- Erzeugung des Gesamtreports
- Erzeugung der DMS Revision

- Druck des Validierungsreports, Anzeige der Grafik, Export des Reports...

Allgemeine Konfiguration

In den Validierungseigenschaften können Sie den Standardumfang von Konfigurationseinstellungen Ihrer Validierung finden:

- Konfigurationswerte
- Ausgabeeinstellungen
- Vorgabekopfdaten
- Externe Dokument (Anhänge)
- Methoden
- Validierungstyp (*development* Validierung und *Part 11* Validierung, siehe unten)

Validierungstyp

Sie können zwischen einer “Entwicklungs”- und einer “21 CFR Part 11”-Validierung wählen.

Eine Entwicklungsvalidierung ist weniger strikt in Bezug auf Sicherheitssettings, d.h. es werden weniger DMS-Einträge geschrieben und der Audit-Level kann tiefer als “Alles” gesetzt werden.

Eine Part 11 Validierung erfüllt die Anforderungen 21 CFR Part 11, d.h. der Audit-Level ist “Alles” und alle wichtigen Schritte der Valdierung werden im DMS revisioniert (Validierungsdaten, Gesamt- und Komponentenreport sowie MVS-Dateien).

Sie können eine Part 11 Valdierung zu einer Entwicklungsvalidierung herabstufen, jedoch nicht umgekehrt.

Die finale Validierung einer Methode muß immer im Part 11 Modus durchgeführt werden. Dasselbe gilt für die Arbeit in regulierten Umgebungen.

Speichern der Methode

Sie können eine Methodenbeschreibungsdatei im Dokumentenmanagementsystem speichern. Da die ChemStation Verzeichnisse für die Methoden benutzt, können Sie diese nicht direkt speichern.

Bitte benutzen Sie daher eine einzelne Datei für die Methodenbeschreibung, die Sie über den Export der ChemStation erzeugen können oder ein benutzererzeugtes Dokument, daß die detaillierte Beschreibung der analytischen Method enhält.

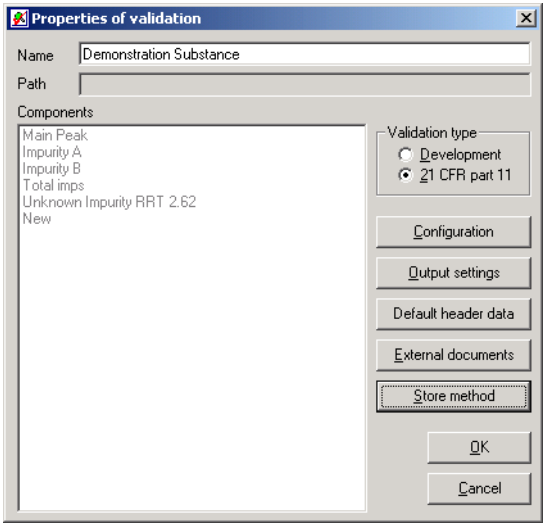


Abbildung 61 Dialog der Validierungseigenschaften

Erweiterte Konfiguration

Mit der erweiterten Konfiguration unter “Utilities – options” – ”C/S” – ”Study Configuration” können Sie spezielle Integrationsparameter angeben, z.B. Parameter der Study.

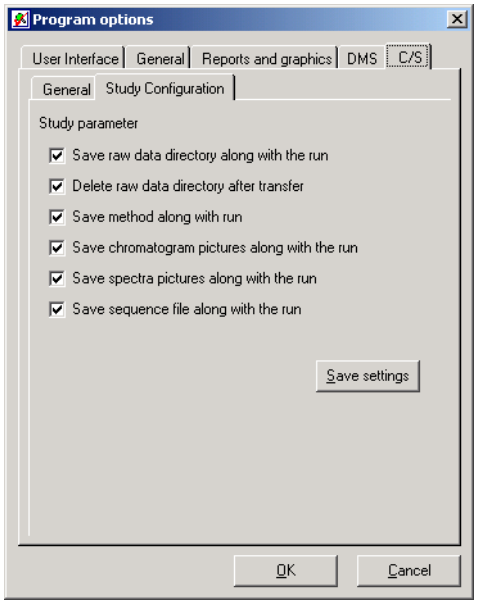


Abbildung 62 Programmoptionen

Diese Einstellungen werden für Part 11 Validierungen automatisch gesetzt.

Darüberhinaus können Sie unter “Utilities – option” – ”C/S” – ”General” das Datenhandling einstellen (MV=missing values, fehlende Werte).

Wenn Sie unter “Utilities – option” – ”C/S” einen Parameter geändert haben, so müssen Sie anschließend “save” betätigen.

Diese Einstellungen sind nur für neue Validierungsexporte gültig und nicht für bereits existierende.

Erweiterte Planung

Die Prüfpunktplanung wird durch einige Comboboxen erweitert, die Ihre Daten direkt aus der Ergebnisverwaltung von ChemStation Plus beziehen. Diese sind:

- Der Datentyp, der beim Datenimport benutzt werden soll
- Zusätzliche Kopfdaten, die direkt aus der Study geladen werden

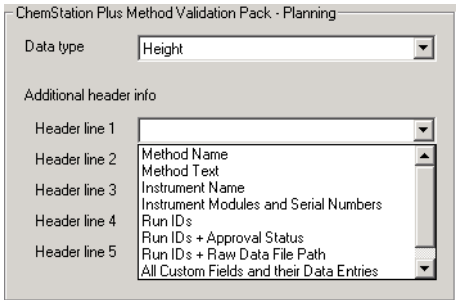


Abbildung 63 Zusätzliche Kopfdaten

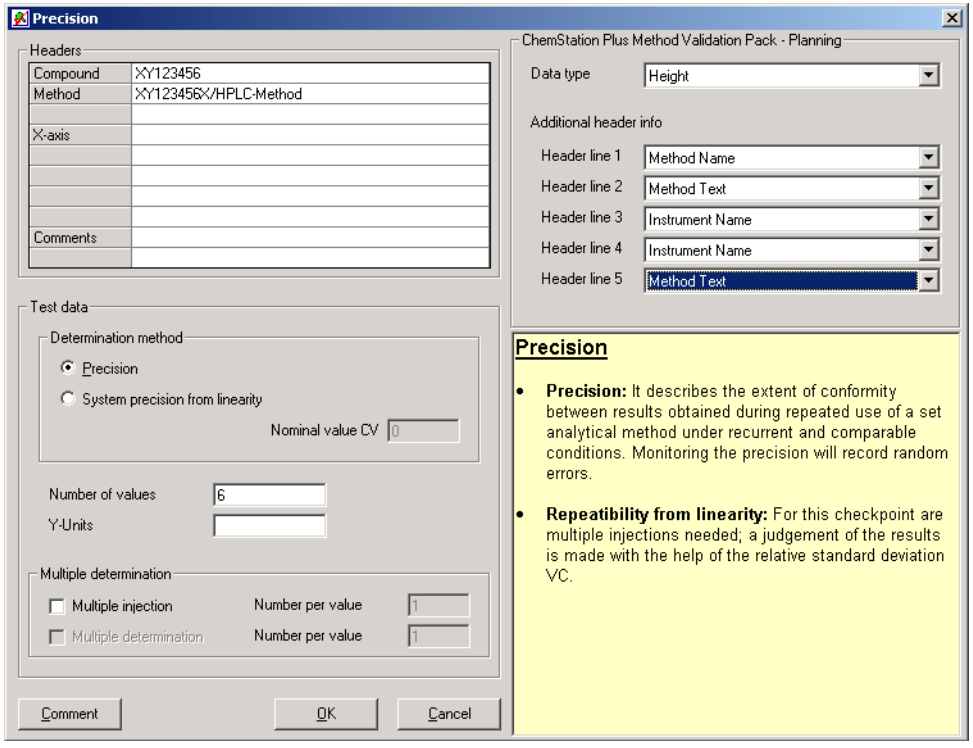


Abbildung 64 Erweiterter Planungsdialog

Study-Erzeugung und Erzeugung des Methodenvalidierungssequenztemplates

Nach dem Abschluß der Planung können Sie die ChemStore Study erzeugen und das Methodenvalidierungssequenztemplate über “Create Study and MVS for ChemStore” anlegen.

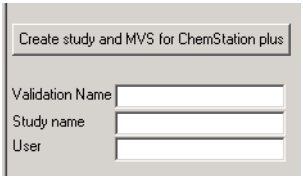


Abbildung 65 Study-Erzeugung (MVS Statusleiste)

Minimierung der Probenzahl durch die Nutzung eines Laufes für mehrere Prüfpunkte

Wenn Sie Prüfpunkte mit identischer Datenstruktur definiert haben (z.B. Linearität und Kalibrierung), so können Sie die Datenmehrfachnutzung auswählen.

Die Datenmehrfachnutzung erlaubt die Nutzung eines Aquisitionslaufes für mehr als einen Prüfpunkt, um Zeit und Kosten zu sparen.

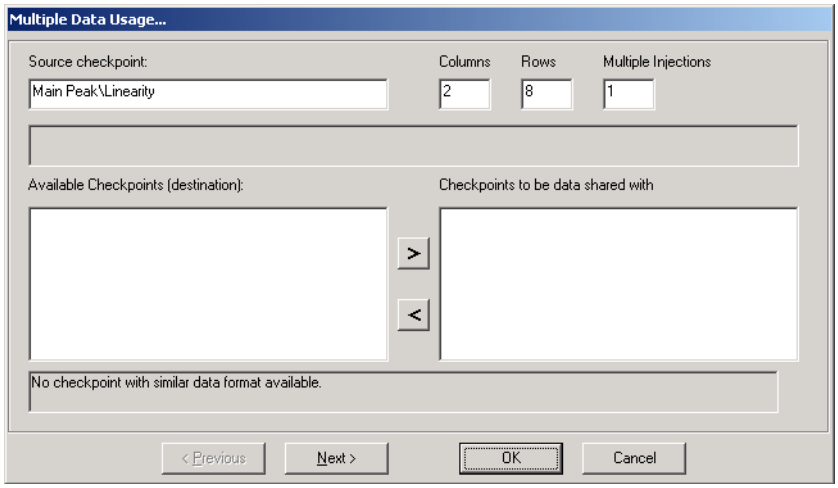


Abbildung 66 Definition der Datenmehrfachnutzung

Sie können wählen, ob Sie eine Sequenz per Validierungskomponente oder eine Sequenz für die gesamte Validierung erzeugen möchten. Die Benutzung eines Templates für die gesamte Validierung erlaubt die unbeaufsichtigte Erzeugung der gesamten Daten in einen Lauf. Ein Template pro Komponente erlaubt kürzere und damit schnellere Sequenzen und damit schnellere Teilergebnisse im MVP.

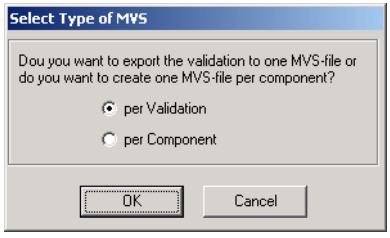

Select Type of MVS
Dou you want to export the validation to one MVS-file or do you want to create one MVS-file per component?
per Validation
per Component
OK
Cancel

Abbildung 67 Validierungsexport als Methodenvalidierungssequenz

Nach Abschluß aller Definitionen wird das Methodenvalidierungssequenztemplate im Dokumentenmanagementsystem gespeichert.

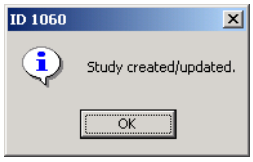


Abbildung 68 Die Study wurde erfolgreich angelegt oder aktualisiert

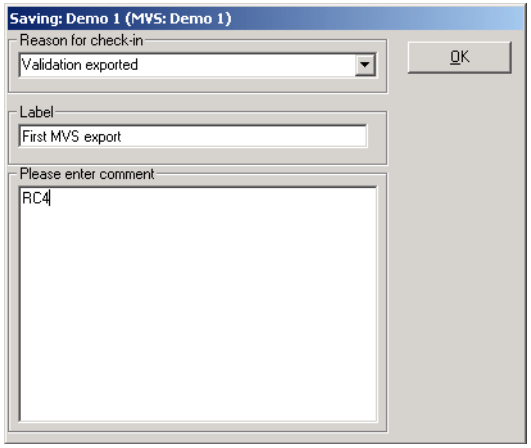


Abbildung 69DMS-Dialog für die Dateiablage

Sie sehen nun Ihre Validierung und die Methodenvalidierungssequenz im DMS-Fenster. Wenn Sie einen speziellen Eintrag im DMS suchen, so benutzen Sie den Suchdialog. Dieser erlaubt leistungsfähige Suchabfragen.

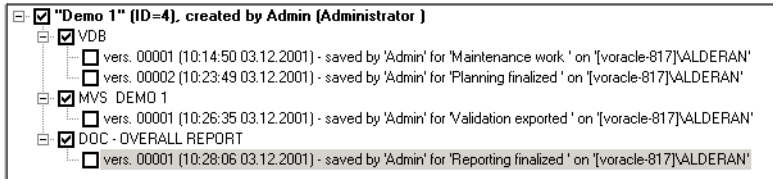

"Demo 1" (ID=4), created by Admin (Administrator)
VDB
vers. 00001 (10:14:50 03.12.2001) - saved by 'Admin' for 'Maintenance work ' on '[voracle-817]\ALDERAN'
vers. 00002 (10:23:49 03.12.2001) - saved by 'Admin' for 'Planning finalized ' on '[voracle-817]\ALDERAN'
MVS DEMO 1
vers. 00001 (10:26:35 03.12.2001) - saved by 'Admin' for 'Validation exported ' on '[voracle-817]\ALDERAN'
DOC - OVERALL REPORT
vers. 00001 (10:28:06 03.12.2001) - saved by 'Admin' for 'Reporting finalized ' on '[voracle-817]\ALDERAN'

Abbildung 70DMS-Verzeichnis

Wenn Sie den Inhalt des Sequenztemplates überprüfen wollen, so klicken Sie doppelt auf den DMS-Eintrag. Sie können die angezeigte Datei zoomen, exportieren oder drucken.

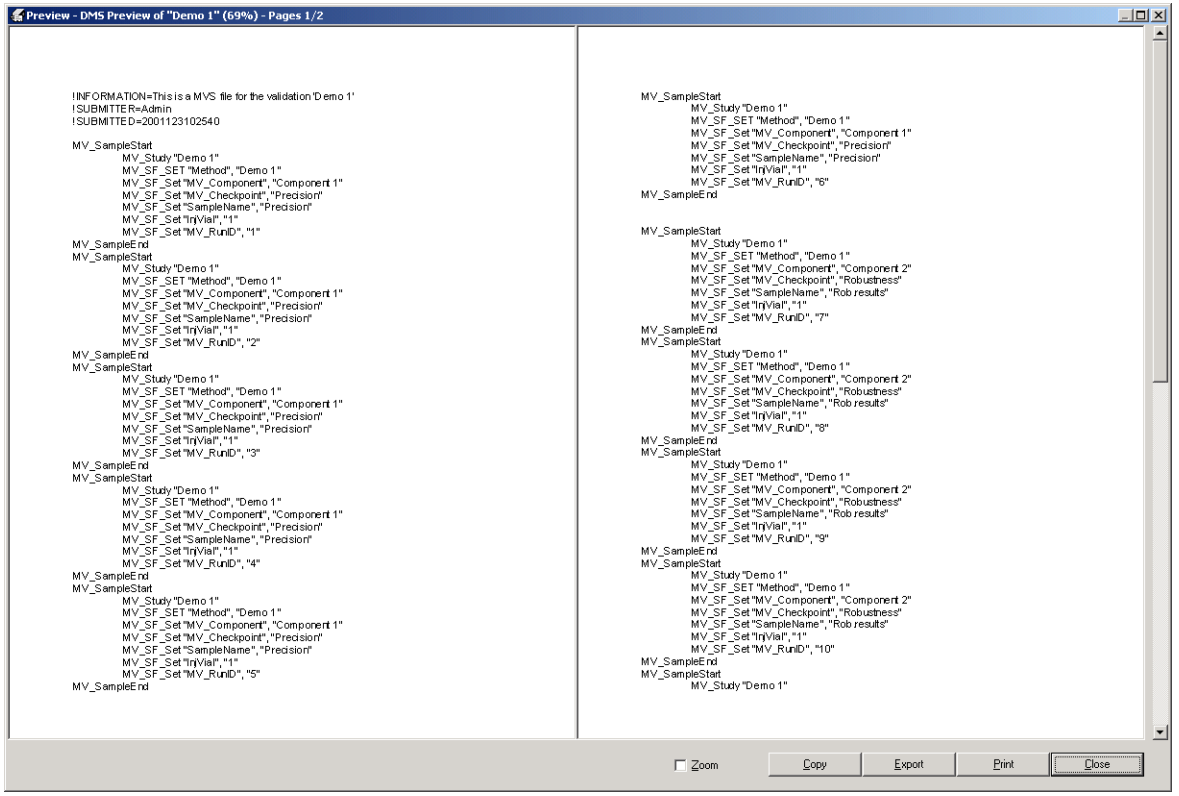


Abbildung 71 Vorschau der MVS-Datei im DMS

Nachdem die Study erzeugt wurde, können Sie diese in ChemStore sehen. Eine Methodenvaliderungsstudy wird mit (MV) markiert:

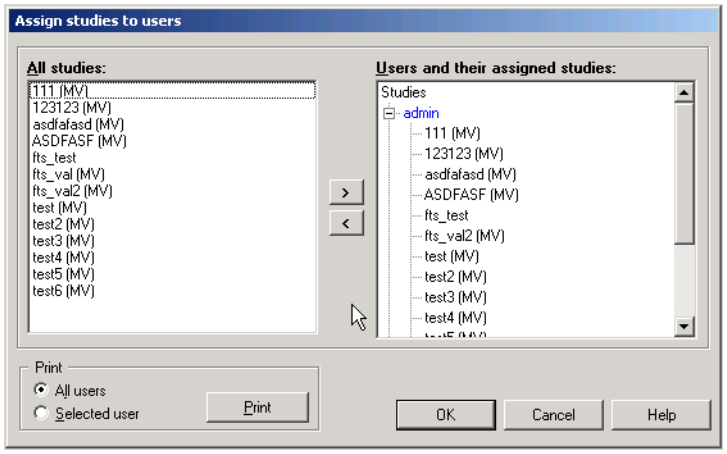


Abbildung 72 "Assign study"-Dialog im Review Client

Das Methodenvalidierungstemplate kann jetzt in der ChemStation geladen werden (siehe unten, aktivierter Methodenvalidierungsmodus) und kann den analytischen Anforderungen gemäß verfeinert (Kalibrierläufe, Standards etc.).

Hinweis

Wenn Sie das ChemStation Plus ChemStore Modul für das Datenmanagement benutzen, so überzeugen Sie sich, daß der Datentransfer nach jeder Analyse in den Transfereinstellungen aktiviert ist (siehe auch ChemStore Concepts guide).

Während der Aquisition werden die Daten wie üblich in die Study transferiert. Die Daten werden mit einer eindeutigen ID markiert - die Lauf-ID für die Methodenvalidierung. Diese Lauf-IDs werden später für den automatischen Datenimport verwendet.

Die Lauf-IDs werden als ChemStore Custom Fields gespeichert. Sie können in der ChemStation Plus ChemStore Datenbank inkl. ihrer Revisionshistorie angezeigt werden. Mehr Informationen zu MVP Custom Fields finden Sie im nächsten Abschnitt.

Die Verwaltung von MVP Daten als ChemStation Plus Custom Fields

Nach Beendigung der Aquisition können Sie die Validierungsdaten aus der ChemStore Datenbank importieren. Die Daten werden über die Lauf-ID identifiziert, die bei der Erzeugung des Methodenvalidierungssequenztemplates erzeugt und in der ChemStore Study gespeichert wurden. Es wird immer nur das aktuelle Ergebnis (letzte Revision) aus ChemStore importiert.

Ein Punkt benötigt besondere Aufmerksamkeit: mit ChemStation Plus können Sie Ergebnisse erneut analysieren (z.B. Reintegration). Wenn dies auftritt, so ist die Aussagekraft der zu validierenden Methode in Gefahr, da ein zentraler Parameter der analytischen Methode geändert wurde. Für eine saubere Dokumentation einer jeden Änderung in ChemStation Plus sollten Sie die ChemStore Lauf-ID im MVP Report mit ausgeben. Die ChemStore Lauf-ID ist in den erweiterten Planungsoptionen als zusätzlicher Header verfügbar.

MVP überträgt die Methodenvalidierungsdaten nach ChemStation Plus, um Methodenvalidierungsdaten eindeutig mit der ChemStation Datenaquisition und dem Ergebnismanagement zu verbinden. Diese Daten werden also ChemStore Custom Fields zusammen mit dem Aquisitionslauf gespeichert. Einträge in diesem Customs Fields können nur vom MVP Client erzeugt werden. Alle MVP Custom fields sind in ChemStore schreibgeschützt. MVP verwaltet die

MVP verwaltet die folgenden ChemStore Custom Fields exklusiv:

MV_checkpoint – speichert die MVP Prüfpunktinformation (welcher Test bei diesem Lauf lief)

MV-Component – der Name der MVP Komponente in der Validierung – vergleichbar mit Chemstation Plus Compound, see also “Komponenten und Compounds" auf Seite 158.

MV_runID – speichert eine eindeutige Lauf-ID und erlaubt volle Nachvollziehbarkeit von MVP Ergebnissen im ChemStation Plus Ergebnismanagement. Dies ist insbesondere nützlich, wenn Sie einen Ausreißer in Ihrer Methodenvalidierung entdecken. Um diesen Lauf zu überprüfen oder erneut zu analysieren, müssen Sie nur nach der Lauf-ID suchen und erhalten den Lauf mit all seinen Ergebnissen.

Hinweis Diese Custom Fields sind, im Gegensatz zu allen anderen Custom Fields, nichts zugreifbar im ChemStation Datenaquisitionssystem unter Sequence/ChemStore Setup/Custom field values. Sie werden für jeden Lauf im Probeninformationsfenster der Sequenztabelle angezeigt.

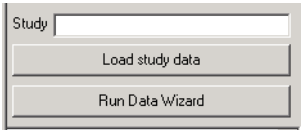


Abbildung 73 Laden der Study (Data Wizard)

Datenvervollständigungsassistent

Nicht alle Daten für die Prüfpunktberechnung und das Reporting sind bei der Datenaufnahme verfügbar, da einige Informationen (z.B. Konzentrationen bei Linearitätswerten) erst nach der Datenaufnahme ergänzt werden können. MVP hat deswegen einen integrierten “data completion wizard”.

Solange ein Prüfpunkt nicht vollständig ist, kann der zugehörige Report nicht erzeugt werden (ode eventuell teilweise) und im Inhaltsverzeichnis wird ein “invalid data” Eintrag angezeigt.

Benutzen Sie “Run Data Wizard” im “Data Wizard” Panel,um alle unvollständigen Prüfpunkte anzuzeigen. Mit einem Doppelklick können Sie die Dateneingaben öffnen. Mit einem dunklen Hintergrund hinterlegte Eingabefelder sind gesperrt und für das automatische Füllen aus einer Study

vorgesehen. Wenn Sie hier unvollständige Daten sehen, so liegt dies an unvollständigen Study-Daten. Eingabefelder mit normalem Hintergrund müssen manuell vervollständigt werden.

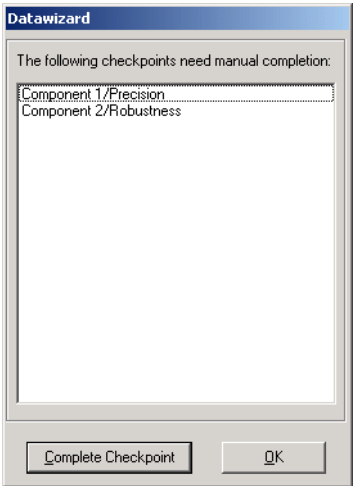


Abbildung 74 Datenvervollständigungsassistent

Sie können das Verhalten bei unvollständigen Daten über “Validation” – ”Properties” – ”Configuration” – ”Data specification/Audit” ändern. Es gibt Einstellungen für die Benutzung der Null und negativer Einträge.

Reporting

Sie können das Reorting (Grafik oder Text) über das programmmenü oder die Kontextmenüs von Komponenten, Prüfpunkten oder Validierungen starten. In der MVP Integrationleiste gibt es ein zusätzliches Bedienelement für die Standardfunktionen “Gesamtreport”, “Erzeuge Revisio” und “Export”.

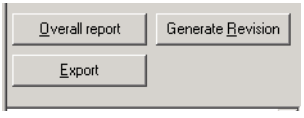


Abbildung 75 Reportassistent

Benutzerverwaltung

Die Benutzerverwaltung von METHOD VALIDATION PACK wird über das Benutzermanagement von ChemStore durchgeführt.

Standard ChemStore Benutzer haben keine Method Validation Erlaubnis. Für Deails der MVP User Level siehe Abschnitt “Sicherheitskonzept" auf Seite 40.

Wenn das METHOD VALIDATION PACK direkt vom Review Client oder vom Desktop aus ohne Method Validation Erlaubnis gestartet wird, so zeigt es eine Warnmeldung an und terminiert.

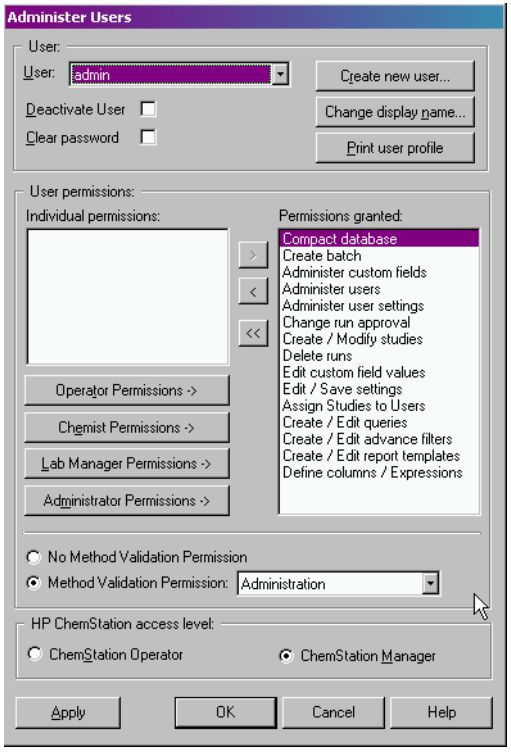


Abbildung 76 ChemStore Benutzerverwaltung (Review Client)

ChemStation

ChemStation hat einen neuen Menüeintrag “Method Validation”, um den neuen Modus zu aktivieren. Die Toolbar wird durch zwei neue Buttons erweitert, diese aktivieren den neuen Modus und öffnen den Browser für die Methodenvalidierungssequenztemplates (MVS-Dateien). Die neuen Icons werden nur im Sequenzmodus der ChemStation angezeigt

Dieser Browser ist an das DMS gekoppelt; er zeigt all offenen Aufträge für den aktuellen Benutzer an (d.h. alle geplanten und in eine Study und ein Sequenztemplate exportierten Validierungen).

Änderungen an der ChemStation Funktionalität im Methodenvalidierungsmodus

Der Methodenvalidierungsmodus ändert einige Funktionen der ChemStation, um das Methodenvalidierungskonzept voll zu unterstützen.

4 Der Zugriff auf die üblichen Werkzeuge zum Laden und Speichern von Sequenzen und die entsprechenden Smarticons werden unterbunden.

5 Ein Defaultname methval.s wird für die Methodenvalidierungssequenz erzeugt. Die gesamte Information der Sequenztabelle der Methodenvalidierungssequenz ist verfügbar im DMS von MVP.

6 Der Zugriff auf den “ChemStore setup” Menüeintrag im Sequenzmenü und im ChemStore-Menü der ChemStation ist ebenfalls unterbunden.

7 Aufträge von MVP werden als anstehende Sequenzen in einem neuen Fenster verwaltet. Dieses kann über das Sequenzimport-Icon des ChemStore-Menüs angewählt werden.

Methodenvalidierungssequenzbrowser

Dieser Browser ist mit dem DMS verbunden und zeigt alle offenen Aufträge des aktuellen Benutzers an, d.h. alle geplanten und in eine Study und in ein Sequenztemplate exportierte Aufträge.

Sie können einen Auftrag laden, indem Sie ihn in der Liste der anstehenden Aufträge markieren und dann “Select” drücken. Dies markiert den Auftrag als in Beareitung befindlich und er nicht von einem anderen Benutzer verwendet werden. Wenn der Auftrag abgearbeitet ist, wird er als finalisiert markiert.

Der Browser zeigt nach dem Start alle Aufträge des aktuellen Benutzers und die Aufträge für alle Benutzer an. Um nur die eigenen Aufträge zu sehen, deselektieren Sie “Jobs for all users”.

“Show only latest version” zeigt nur die aktuellen Versionen der Aufträge an und nicht die volle History.

Methodenvalidierungssequenzen Anhalten und Fortsetzen

Wenn Sie die Arbeit mit einer MVS-Datei unterbrechen oder ChemStation bei geladener Methodenvalidierungssequenz beenden wollen, so wird die MVS-Datei freigegeben und steht wieder zur Verfügung. Wenn eine MVS-Datei gelöscht werden muß (z.B. bei versehentlicher Erzeugung), so kann ein Administrator den Auftrag als “finalized” markieren. Er erscheint dann nicht mehr in der Liste der anstehenden Aufträge.

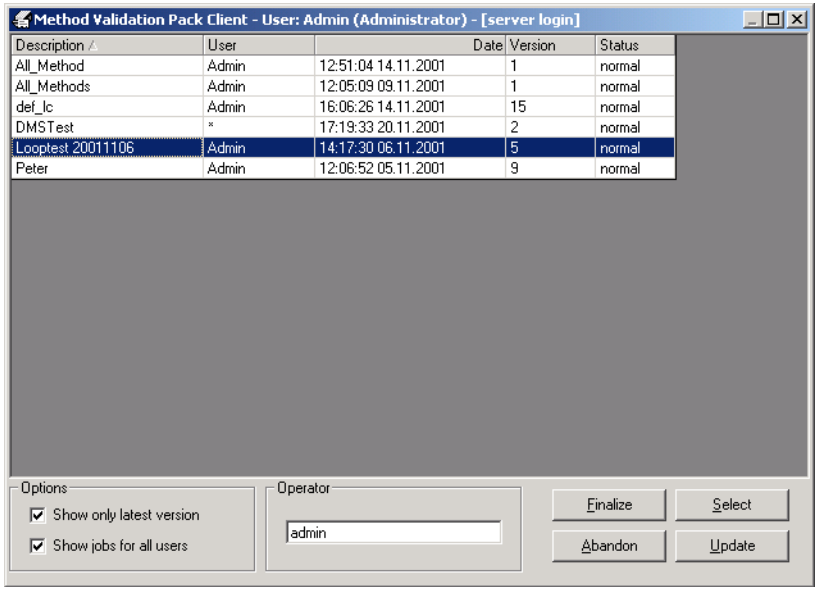


Abbildung 77MVS-Browser

Der MVS-Browser kann die angezeigten Spalten durch Klick auf die Spaltenheader sortieren.

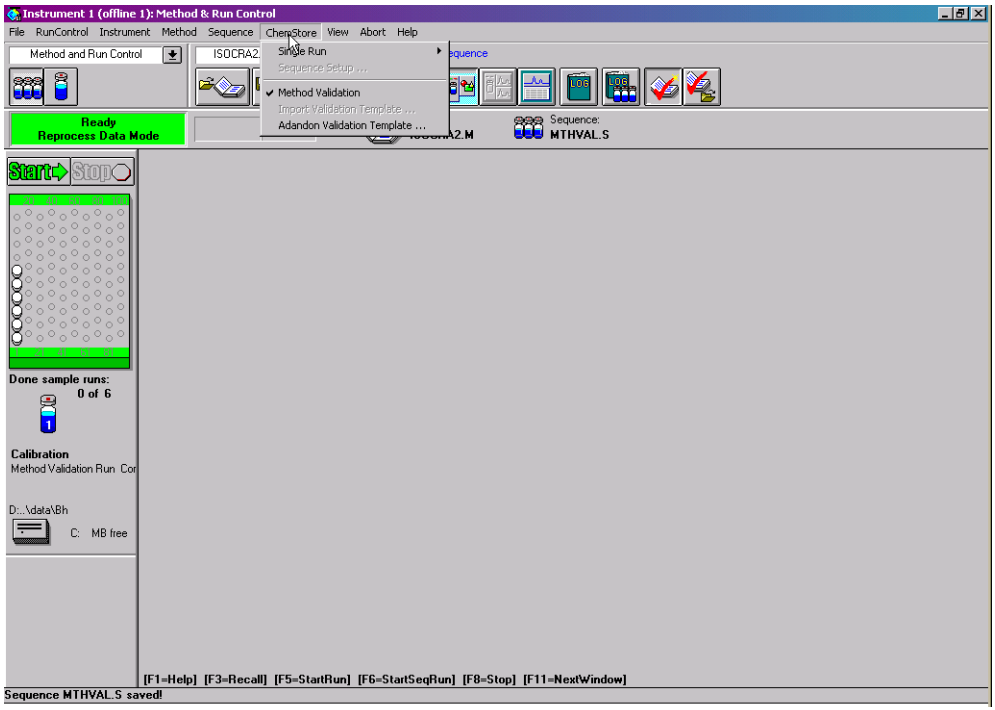


Abbildung 78Änderungen an ChemStation für das METHOD VALIDATION PACK

Index

A

Administrationsebene, 41
Adobe Acrobat Reader, 19
Agilent Logo, 181
Andere variable Größen, 120
Archive, 122
Ausreisser, 105

B

Benutzer von VALIDAT-Vorversionen, 20
Benutzerebenen, 40

D

Dateneingabefenster, 102
Dokumentation, 4

E

Ergebnisunsicherheit, 131

G

Grubbs-Test auf Ausreißer, 124

H

Hauptfenster, 45
Hauptmenü, 46
Horwitz-Test, 130, 131

I

Import, 102
Installation Qualification, 146
Internet Explorer, 16

K

Kalibrierfunktion, 106
Konfigurationsebene, 41

L

Linearität, 106
Logo, Agilent, 181

M

Mehrfachbestimmungen, 102
Mehrfachinjektionen, 101
Methodenfähigkeit, 76, 106
Microsoft Data Access Components, 19

N

Nachweis- und Bestimmungsgrenze, 106
Netzwerk, 21
Neue Validierung, 63

P

Performance Qualification, 147
Präzision, 105
Prüfpunkte, 72

R

Report, 104, 109
Requalifizierung, 21
Richtigkeit, 84, 107
Ringversuch, 108
Robustheit, 106

S

Selektivität, 88, 108
Skalierungsfaktor C, 132
Spezifität, 108

V

Validierungsassistent, 43
Vorwort zur Version A.01.01, 3

W

Willkommens-Assistent, 43

Z

Zusätzliche Reportoptionen, 114

Literatur

http://pubs.acs.org/hotartcl/ac/96/may/may.html
A Practical Guide to Analytical Method Validation

http://www.westgard.com/lesson.htm#BMV
Lessons on Basic Method Validation from Prof. Westgard

http://www.labcompliance.com
LabCompliance.com: the validation site of Dr. Ludwig Huber

http://www.ifpma.org/ich5q.html
ICH Topics and Guidelines: all documents regarding “Quality Topics”

http://www.fda.gov/cder/guidance/ichq2a.pdf
Guideline for Industry: Text on Validation for Analytical Procedures (ICH)

http://www.nihs.go.jp/drug/Validation/q2bwww.html
Validation of Analytical Procedures: Methodology (ICH)

http://www.fda.gov/cder/guidance/cmc3.pdf
Validation of Chromatographic Methods, Reviewer Guidance (FDA)

Agilent Technologies

In diesem Buch

Dieses Bedienerhandbuch enthält Informationen über die Arbeit mit den METHOD VALIDATION PACK Version A.01.01.

Es behandelt die Installation des METHOD VALIDATION PACK und gibt einen Überblick über das Programm einschließlich einer kurzen Beschreibung der Menüelemente.

Die Kapitel Planung und Ausführung beschreiben die Standardschritte einer Validierung. Dies beinhaltet die Eingabe der wichtigsten Parameter einer Validierung (Planung) und für die Berechnung der Statistik notwendigen Eingabe der Daten (Ausführung).

Zusätzliche Optionen von METHOD VALIDATION PACK werden im Kapitel Utilities beschrieben.

Anhänge fassen Formeln, Fehlermeldungen, Glossar und andere Referenzinformationen zusammen.

G2184-92000